

T.C.  
HARRAN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TİP 2 DİYABETES MELLİTUS HASTALARINDA  
METFORMİN+PİOGLİTAZON İLE  
METFORMİN+SİTAGLİPTİN TEDAVİLERİNİN  
TOTAL OKSİDADİF VE ANTIOKSİDADİF DURUM  
İLE PARAOKSONAZ VE ARİLESTERAZ  
AKTİVİTELERİNE ETKİLERİNİN  
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Esra YALVAÇ

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN  
Prof. Dr. Tevfik SABUNCU

ŞANLIURFA  
2011

T.C.  
HARRAN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TİP 2 DİYABETES MELLİTUS HASTALARINDA  
METFORMİN+PİOGLİTAZON İLE  
METFORMİN+SİTAGLİPTİN TEDAVİLERİNİN  
TOTAL OKSİDADİF VE ANTiOKSİDADİF DURUM  
İLE PARAOKSONAZ VE ARİLESTERAZ  
AKTİVİTELERİNE ETKİLERİNİN  
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Esra YALVAÇ

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN  
Prof. Dr. Tevfik SABUNCU

Bu tez, Harran üniversitesi Araştırma Fon Saymanlığı tarafından 1063 proje numarası ile desteklenmiştir.

ŞANLIURFA  
2011

## TEŞEKKÜR

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda sürdürdüğüm uzmanlık eğitimim süresince hiçbir konuda desteğini esirgemeyerek beni teşvik edip yönlendiren tez danışmanı sayın hocam Prof. Dr. Tefvik SABUNCU'ya, eğitimim süresince ve yaptığım çalışmalarımnda her zaman destek, ilgi ve anlayışını gördüğüm, yetişmemde büyük katkıları olan değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Necati YENİCE'ye ,Doç. Dr. Mehmet HOROZ'a, Doç. Dr. İbrahim ERTUĞRUL'a, Yrd. Doç. Dr. Suzan TABUR'a, Yrd. Doç. Dr. Elmas UZER'e, Yrd. Doç. Dr. Ayşe Nur İZOL TORUN'a, Yrd. Doç. Dr. Hakan BÜYÜKHATİPOĞLU'na, Yrd. Doç. Dr. Turgay ULAŞ'a, Yrd. Doç. Dr. Timuçin AYDOĞAN'a, Uzm. Dr. Mehmet Ali EREN ve Uzm. Dr. Mehmet Emin DEMİR'e ve rotasyon yaptığım bölümlerdeki bütün hocalarıma saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım sırasında yakın ilgi ve desteğini gördüğüm Prof. Dr. Nurten AKSOY'a, Biyokimya ve Dekanlık personeline,  
Asistanlık eğitimim boyunca her türlü destek ve katkılarını esirgemeyen asistan arkadaşlarıma ve tüm hastane personeline,

Bu çalışmam ve uzmanlık eğitimim boyunca bana moral ve güç veren eşim Kemal YALVAÇ'a, canım kızım Feyza ve oğlum Ahmet Eren'e,

Şu ana kadar yetişmemde çok büyük katkısı olan, hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan aileme,

Sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

**Dr. Esra YALVAÇ**

# İÇİNDEKİLER

	Sayfa
<b>TEŞEKKÜR</b> .....	i
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	ii
<b>TABLolar LİSTESİ</b> .....	iv
<b>ŞEKİLLER LİSTESİ</b> .....	v
<b>KISALTMALAR</b> .....	vi
<b>ÖZET</b> .....	ix
<b>ABSTRACT</b> .....	xi
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	3
2.1. Diyabetes Mellitus .....	3
2.1.1. Tanım ve Tarihçe .....	3
2.1.2. Tanı ve Sınıflama .....	4
2.1.3. Epidemiyoloji .....	5
2.1.4. Patogenez .....	7
2.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus ve Kronik Komplikasyonları .....	9
2.3. Tip 2 Diyabetes Mellitus ve Vasküler Hastalık .....	10
2.4. Tip 2 Diyabetes Mellitus ve Oksidatif Stres .....	13
2.5. Paraoksonaz/Arilesteraz (PON1) .....	17
2.6. Diyabetes Mellitus'ta Tedavi Hedefleri .....	20
2.7. Diyabetes Mellitus Tedavisinde Oral Antidiyabetik İlaçlar .....	21
2.7.1. Biguanidler .....	22
2.7.1.2. Metformin .....	22

2.7.2. Tiyazolidinedionlar.....	25
2.7.2.1 Pioglitazon.....	26
2.7.3. DPP-IV inhibitörleri .....	28
2.7.3.1.Sitagliptin.....	28
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>30</b>
3.1. Hasta Grubu ve Çalışma Protokolü .....	30
3.2. Yöntem ve Ölçümler.....	31
3.3. İstatistik.....	34
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>35</b>
<b>5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....</b>	<b>46</b>
<b>6. KAYNAKLAR.....</b>	<b>57</b>

## TABLO LİSTESİ

	Sayfa
<b>Tablo 1.</b> Diyabetin Güncel Sınıflaması.....	6
<b>Tablo 2.</b> Tip 2 diyabetle ilişkili kronik komplikasyonlar.....	10
<b>Tablo 3.</b> Glisemik kontrol hedefi ile ilgili olarak çeşitli kuruluşların önerileri.....	21
<b>Tablo 4.</b> Grupların tedavi öncesi demografik ve laboratuvar özellikleri.....	35
<b>Tablo 5.</b> Grup 1 (metformin+pioglitazon) tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar değerleri.....	37
<b>Tablo 6.</b> Grup 2 (metformin+sitagliptin) tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar değerleri.....	38
<b>Tablo 7.</b> Grup 1 (metformin+ pioglitazon) ve Grup 2 (metformin+sitagliptin) hastalarında tedavi sonrası değerlerdeki yüzde (%) değişimlerin karşılaştırılması.....	39

## ŞEKİLLER

	Sayfa
Şekil 1. İnsan Serum Paraoksonaz Enziminin Yapısı .....	19
Şekil 2. Fenilasetat kullanarak arilesteraz aktivitesinin tayini.....	32
Şekil 3. Paraokson kullanarak paraoksonaz aktivitesinin tayini.....	33
Şekil 4. Her iki grubun tedavi öncesi ve sonrası TAK değerleri.....	40
Şekil 5. Her iki grubun tedavi öncesi ve sonrası TOS değerleri.....	41
Şekil 6. Her iki grubun tedavi öncesi ve sonrası OSİ değerleri.....	42
Şekil 7. Her iki grubun tedavi öncesi ve sonrası PON1 değerleri.....	43
Şekil 8. Her iki grubun tedavi öncesi ve sonrası ARE değerleri.....	44
Şekil 9. Her iki grubun tedavi öncesi ve sonrası LOOH değerleri.....	45

## KISALTMALAR

<b>A1c</b>	Glikozile Hemoglobin
<b>ATII</b>	Anjiotensin II
<b>ABTS</b>	2,2' azinobis (3- ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid)
<b>ACE</b>	Anjiotensin Converting Enzim
<b>ADA</b>	Amerikan Diyabet Birliği
<b>AGE</b>	İleri Glikozilasyon Son Ürünleri
<b>APG</b>	Açlık Plazma Glukozu
<b>ARE</b>	Arilesteraz
<b>ATP</b>	Adenozin Trifosfat
<b>BKI</b>	Beden Kitle İndeksi
<b>DAG</b>	Diaçilgliserol
<b>DKB</b>	Diastolik kan basıncı
<b>DM</b>	Diyabetes Mellitus
<b>DPP-IV</b>	Dipeptidil peptidaz-4
<b>ET-1</b>	Endotelin-1
<b>GİP</b>	Glukoza bağımlı insülinotropik polipeptid
<b>GLP-1</b>	Glukagon benzeri polipeptid-1
<b>GLUT-1</b>	Glucose Transporter Type 1
<b>GLUT-4</b>	Glucose Transporter Type 4
<b>HDL-K</b>	Yüksek Dansiteli Lipoprotein Kolesterol
<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>	Hidrojen Peroksit
<b>HT</b>	Hipertansiyon
<b>IL-6</b>	İnterlökin-6



<b>KAH</b>	Koroner Arter Hastalığı
<b>LDL-K</b>	Düşük Dansiteli Lipoprotein Kolesterol
<b>LOOH</b>	Lipid Hidroperoksit
<b>MDA</b>	Malondialdehit
<b>NAD</b>	Nikotinamid Adenin Dinükleotid
<b>NADH</b>	Nikotinamid Adenin Dinükleotid Hidrojen
<b>NADPH</b>	Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat Hidrojen
<b>NFk β</b>	Nükleer Faktör Kβ
<b>NO</b>	Nitrik Oksit
<b>NYHA</b>	New York Kalp Cemiyeti
<b>O<sub>2</sub><sup>-</sup></b>	Süperoksit Radikali
<b>OH<sup>-</sup></b>	Hidroksil Radikali
<b>ONOO<sup>-</sup></b>	Peroksinitrit Radikali
<b>OSİ</b>	Oksidatif Stres İndeksi
<b>PKC</b>	Protein Kinaz C
<b>PON1</b>	Paraoksonaz
<b>PPAR</b>	Peroxisome proliferator activated reseptör
<b>ROT</b>	Reaktif Oksijen Türevi
<b>RNOT</b>	Reaktif Nitrojen Oksit Türevi
<b>SKB</b>	Sistolik kan basıncı
<b>SOD</b>	Süperoksid Dismutaz
<b>TAK</b>	Total Antioksidan Kapasite
<b>TG</b>	Trigliserit
<b>T.KOLESTEROL</b>	Total Kolesterol
<b>TNF-alfa</b>	Tümör Nekrozis Faktör-alfa

<b>TOS</b>	Total Oksidan Seviye
<b>UKPDS</b>	United Kingdom Prospective Diabetes Study
<b>VEGF</b>	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

## ÖZET

# TIP 2 DİYABETES MELLİTUS HASTALARINDA METFORMİN+PIOGLİTAZON İLE METFORMİN+SİTAGLİPTİN TEDAVİLERİNİN TOTAL OKSİDADİF VE ANTIOKSİDADİF DURUM İLE PARAOKSONAZ VE ARİLESTERAZ AKTİVİTELERİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Esra YALVAÇ

İç Hastalıkları, Uzmanlık Tezi

**Amaç:** Bu çalışmada tip 2 diyabetes mellitus'u olan ve sadece metformin tedavisi ile kan şekeri regülasyonu sağlanamayan hastalarda metformin+pioglitazon ile metformin+sitagliptinin 3 aylık tedavi sonrasında total oksidatif stress (TOS), total antioksidatif kapasite (TAK), paraoksonaz (PON1) ve arilesteraz (ARE) aktiviteleri üzerine olan etkilerini araştırmayı amaçladık.

**Yöntem:** Tip 2 diyabetes mellitus'u olan 50 hasta çalışmaya alınarak iki gruba randomize edildi. Birinci gruba günlük Metformin 2000 mg oral + Pioglitazon 15-45 mg oral 3 ay boyunca verildi. İkinci gruba ise günlük Metformin 2000 mg oral + Sitagliptin 100 mg oral 3 ay boyunca verildi. 3 ay sonunda hastaların plazmalarında TOS, TAK, PON1 ve ARE bakılarak her iki oral antidiyabetik tedavi arasında fark olup olmadığı araştırıldı.

**Bulgular:** Tedavi sonrası her iki grupta da A1c, TOS, OSİ, ARE, PON1 ve LOOH değerlerinde düşüş olduğunu saptadık ve bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla metformin+pioglitazon grubu için  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ,  $p<0.05$ ,  $p<0.01$ ,  $p<0.01$ ; metformin+sitagliptin grubu için  $p<0.001$ ,  $p<0.01$ ,  $p<0.001$ ,  $p<0.05$ ,  $p<0.05$ ,  $p<0.001$ ). Her iki grupta da TAK değerinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı (her iki grup için  $p<0.01$ ). Metformin+pioglitazon grubunda ortalama BKİ ve HDL-K değerinde istatistiksel olarak anlamlı artış (sırasıyla  $p<0.05$  ve  $p<0.01$ ); TG, T.Kolesterol ve LDL-K değerlerinde ise istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandı (hepsi için  $p<0.001$ ). Diğer yandan metformin+sitagliptin grubunda HDL-K değerinde istatistiksel olarak anlamlı artış ( $p<0.01$ ) ve TG değerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş ( $p<0.05$ ) saptandı.

**Sonuç:** TAK değerinin her iki grupta arttığı, TOS, OSİ, ARE, PON1 ve LOOH değerlerinin ise her iki grupta da azaldığı görüldü. Her iki tedavinin de oksidan ve antioksidan denge üzerine olumlu etkileri olduğu görüldü. Bu etkilerinin temelinde kan şeker düzeylerinin normal sınırlara yakın tutulmasının rol oynadığını, bu yol üzerinden oksidatif stresin azaltılabileceğini düşünmekteyiz. Her iki grubu karşılaştırdığımız zaman, gerek APG, gerek HbA1c ve gerekse lipid profiline etkileri bakımından metformin+pioglitazon grubu üç aylık tedavi sonunda daha olumlu etkiler göstermekte ve dolayısıyla metformin+sitagliptin grubuna göre daha tercih edilebilir gözükmektedir. Fakat daha geniş kapsamlı ve uzun süreli klinik çalışmalar ile sonuçlarımızın teyit edilmesi gerekmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Metformin, Pioglitazon, Sitagliptin, tip 2 diyabetes mellitus, total antioksidan kapasite, oksidatif stres indeksi, total oksidan seviye, arilesteraz, paraoksonaz, lipit hidroperoksit.

## ABSTRACT

### INVESTIGATION OF THE EFFECTS OF METFORMIN+PIOGLITAZON AND METFORMIN+SITAGLIPTIN TREATMENTS ON THE TOTAL OXIDATIVE AND ANTI- OXIDATIVE STATUS AND PARAOXONASE AND ARYLESTERASE ACTIVITIES IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Esra YALVAÇ

Department of Internal Medicine, Medical Specialization Thesis

**Aim:** We aimed to investigate the effects of three monthly metformin+pioglitazon and metformin+sitagliptin treatments on total oxidative status (TOS), total anti-oxidative capacity (TAC), paraoxonase (PON1) and arylesterase (ARE) activities in patients with type 2 diabetes mellitus who had insufficient glycemc control despite metformin treatment.

**Methods:** A total 50 patients with type 2 diabetes mellitus were categorized randomly. Daily oral metformin 2000 mg+pioglitazon 15-45 mg orally were administered to the first group and daily metformin 2000 mg+sitagliptin 100 mg orally were administered to the second group during three months. TOS, TAK, PON1 and ARE were studied at the end of three months to investigate the effects of both treatments on these parameters.

**Results:** Significant improvements were achieved in A1c, TOS, OSÍ, ARE, PON1 and LOOH level in both groups ( $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ,  $p<0.05$ ,  $p<0.01$ ,  $p<0.01$  for metformin+pioglitazon group;  $p<0.001$ ,  $p<0.01$ ,  $p<0.001$ ,  $p<0.05$ ,  $p<0.05$ ,  $p<0.001$  for metformin+sitagliptin group). TAC values were significantly increased in both groups ( $p<0.01$  for both groups). BMI and HDL-C levels were significantly increased ( $p<0.05$  and  $p<0.01$  respectively) and TG, T.Cholesterol and LDL-C levels were significantly decreased ( $p<0.001$  for all) in metformin+pioglitazon group. Furthermore, significant increased in HDL-C level ( $p<0.01$ ) and significant decreased in TG level were detected in metformin+sitagliptin group.

**Conclusion:** Our results revealed that TAC value was increased and TOS, OSI, ARE, PON1 and LOOH levels were decreased in both groups. Both treatments had useful impact on oxidant and anti-oxidant balance. Because glycemic control plays a crucial role in oxidative stress; we thought that we can modify the oxidative stress with a near normal plasma glucose levels. Because of positive effect of metformin+pioglitazon on glucose, A1c and lipid profile, this treatment may be preferred regarding metformin+sitagliptin treatment. However our results must be confirmed by longer-term and comprehensive studies.

**Key words:** Metformin, Pioglitazon, Sitagliptin, type 2 diabetes mellitus, total antioxidant capacity, oxidatif stres index, total oxidant level, arylesterase, paraoxonase, lipid hdroperoxide.

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tip 2 Diyabet, toplumda geniş bir popülasyonu ilgilendiren, sıklığı giderek artış gösteren ciddi organ kayıpları, morbidite ve erken mortaliteye neden olabilen kronik bir hastalıktır (1).

Beslenme bozuklukları, hareketsiz yaşam, giderek artan obezite, ortalama yaşam süresindeki artış gibi faktörlere bağlı olarak diyabet insidansı ve prevalansı hızla artmaktadır (2). Tüm diyabetlilerin ortalama %90'ından fazlasını oluşturması nedeniyle bu artıştan asıl sorumlu olan tip 2 diyabettir (3). 1985 yılında Dünya diyabetli nüfusunun sadece 30 milyon olduğu varsayılırken 1995 yılında 135 milyona ulaştığı, bir başka deyişle 20 yaş üzeri toplumda diyabet prevalansının %4'e yükseldiği bildirilmiştir (4). Günümüzde tüm dünyada yaklaşık 150 milyon insan bu hastalıktan etkilenmiş ve 2025 yılında bu rakamın 2 kat artarak 300 milyona çıkacağı ve dünya nüfusunun %5,4'üne ulaşacağı tahmin edilmektedir (5).

Diyabetes Mellitus çoğunlukla vasküler komplikasyonları nedeniyle morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden birisidir. Kalıtsal ve çevresel etkenler karşılıklı olarak birbirleriyle etkileşerek, diyabet ile ilişkili vasküler komplikasyonların gelişimini ve seyrini etkileyebilir (6). Diyabete bağlı vasküler komplikasyonlar, makrovasküler komplikasyonlar (serebral ateroskleroz, koroner ateroskleroz ve periferik vasküler hastalık) ve mikrovasküler komplikasyonlar (nöropati, nefropati ve retinopati) olmak üzere ikiye ayrılır. Diyabetli bireyler, makrovasküler komplikasyon olarak özellikle kardiyovasküler hastalık (KVH) açısından belirgin bir risk altındadırlar ve ölümlerin %80'inden fazlası KVH nedeniyle gelişir. Ayrıca mikrovasküler komplikasyonlar nedeniyle diyabet, körlüğün, son dönem böbrek hastalığının, periferik damar hastalığının, periferik nöropatinin, travmatik olmayan ayak amputasyonlarının önemli bir nedenidir (7).

Diyabet ve diyabete bağlı komplikasyonların tedavisi, günümüzde pahalı ve zordur. Diyabetin yeni ve güncel tedavi stratejileri ile kontrol altına alınması ile komplikasyonlar önlenemez veya geciktirilebilir. Bu hastalarda yaşam tarzı değişikliklerinden glisemik kontrole, kan basıncı kontrolünden prokoagülan durumun önlenmesine kadar pek çok hedefler ortaya konmalı ve plazma lipid değerlerinin düşürülmesi için yeterli özen gösterilmelidir. Diyabetin tedavisinde optimal glisemik kontrolü sağlayabilmek için farmakolojik tedavi zorunludur. Oral antidiyabetik ilaçlar tek başlarına, birbirleriyle veya insülinle kombine olarak oral yoldan kullanılabilir.

Diyabetin seyri sırasında oksidatif stres oluşabileceği gibi, diyabetin daha sonraki komplikasyonlarının patogeneğinde de oksidatif stres önemli rol alır. Enzimatik olmayan glikozilasyon, otooksidatif glikozilasyon, antioksidan savunma sistemindeki çeşitli değişiklikler, sorbitol yolu aktivitesi, hipoksi gibi nedenler diyabette oksidatif stresi artıran mekanizmalardır. Bir veya daha fazla ortaklanmamış elektron ihtiva eden atom veya moleküller serbest radikallerdir. Bu tip maddeler, ortaklanmamış elektronlarından dolayı oldukça reaktiftirler. Diyabetik kişilerin doku ve plazmalarında, lipid peroksidasyon ürünlerinde artış meydana gelmektedir (8). DM'un oksidatif-antioksidatif durum üzerine etkileri veya oksidatif stresin bu hastalığın etyopatogeneindeki rolü pek çok çalışmada gösterilmiştir (9-10).

Diyabette serbest radikal oluşumunun arttığı ve radikal bağlayıcı sistemlerde azalma olduğu ileri sürülerek, diyabetiklerin antioksidanlara daha çok ihtiyaç gösterebileceği savunulmuştur (11-12). Diyabetin komplikasyonları, metabolik stres sonucunda oluşmaktadır. Bu metabolik stres, oksidatif olayların artmasına neden olur. Bu durum diyabet komplikasyonlarının gelişimini kolaylaştıran yapısal ve fonksiyonel hasarı oluşturur. (13-15).

Karaciğerde sentezlenen serum paraoksonaz (PON1) enzimi, arildialkilfosfataz olarak da adlandırılan kalsiyum bağımlı, antioksidan fonksiyona sahip olduğu düşünülen bir enzimdir (16). Diyabetli hastalarda, sağlıklı kontrollere göre, serum PON1 aktivitesinin daha düşük olduğu tespit edilmiştir (17).

Çalışmamızda, Tip 2 Diyabetes Mellitusun tedavisinde inkretin sistemini hedef alan ilaçlardan dipeptidil peptidaz-IV inhibitörü olan sitagliptini hem oldukça etkin hem de yeni olması nedeniyle çalışmamıza dahil ettik. Bunu daha önceden kullanımda olan tiyazolidinedion türevi olan pioglitazon ile 3 aylık takip süresi sonunda, her iki gruptaki hastalardan da çalışma başında ve sonunda elde edilen total oksidatif ve antioksidatif durum ile antioksidan enzimler olan arilesteraz ve paroksanaz enzim aktiviteleri üzerine etkilerini inceleyerek tedavilerin etkinliğini karşılaştırdık. Farklı oral antidiyabetik ilaç kombinasyonlarında total oksidatif ve antioksidatif durum ile antioksidan enzimler olan arilesteraz ve paraoksonaz enzim aktivitelerinin karşılaştırıldığı daha geniş kapsamlı ve uzun süreli klinik çalışmalar yapılmasına ihtiyaç olduğu bilinciyle bu güncel konuya dikkat çekmeyi hedefledik. Bu çalışmamızın sonradan yapılması muhtemel diğer tip 2 Diyabetes Mellitus çalışmalarına esin kaynağı olmasını umut ediyoruz.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Diyabetes Mellitus

#### 2.1.1. Tanım ve Tarihçe

Diyabetes Mellitus insülin salgısının göreceli veya mutlak eksikliği ve/veya insülin direnciyle oluşan, hiperglisemiyle kendini belli eden, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizması bozuklukları ile karakterize progresif, kronik bir metabolizma hastalığıdır. Pankreastaki insülin sekresyonunun rölatif veya mutlak eksikliği, insülinin etkisizliği ya da insülin molekülündeki yapısal bozukluklar sonucunda oluşan DM, etiyojisi, genetik ve klinik tablosu ile heterojen özellikler taşır (18).

Diyabetes Mellitus bilinen en eski hastalıklardan biridir ve antik çağdan bu yana bilinmektedir. İsa'dan önce 1550 yılına ait Ebers papirüsünde diyabete benzer klinik bir durum tarif edilmiştir. Diyabet kelimesi ilk kez İsa'dan sonra 2. yüzyılda Kapadokya'lı Aretaeus tarafından kullanılmış ve hastalığın klinik tanımlaması yapılmıştır. Hintli hekimlerce, 5. ve 6. yüzyıllarda, idrarın şekerli olduğu fark edilmiş ve bu yıllarda diyabetin iki formu olduğundan bahsedilmiştir. İngiliz hekim Thomas Willis'in diyabetik idrarın tatlı olduğunu yeniden keşfetmesine kadar diyabet Avrupa'da uzunca bir süre ihmal edilmiştir. Yaklaşık 100 yıl sonra Liverpool'lu hekim Matthew Dubson idrardaki tatlılığın kaynağının glukoz olduğunu keşfetmiştir. Yunanca ve Latince'de bal anlamına gelen mellitus takısını ilk kullanan ise John Rollo olmuştur. 19. yüzyılda Fransız fizyolog Claude Bernard, diyabet ile merkezi sinir sistemi arasındaki bir bağlantıdan ve glukozun karaciğerde depolandığından bahsetmiştir. Pankreastan alınan dokularda küçük hücre kümeleri olduğunu ilk tanımlayan kişi Berlin'den Paul Langerhans olmuş ancak bu hücrelerin işlevi hakkında yorum yapmamıştır. Daha sonra Fransız Edouard Laguesse bu hücreleri Langerhans adacıkları olarak adlandırarak bu hücrelerin pankreasın endokrin dokusu olduğunu ve glukoz düşürücü bir hormon salgıladığını ileri sürmüştür. 1921 yılında ise Kanada Toronto Üniversitesi'nden cerrah Frederick G Banting, asistanı Charles H Best, biyokimyacı James B Collip ve fizyolog JJR Macleod'un ortak çalışmasıyla insülin bulunmuştur. Collip pankreastan insülin elde etmeyi başarmış ve ilk kez 1922 yılında insülin tedavisi uygulanmıştır. Banting ve

Macleod'a, 1923 Nobel tıp ödülü verilmiş, bu araştırmacılar da ödülleri Collip ve Best ile paylaşmışlardır. İnsülinin klinik pratiğe girmesinden sonra insülinin primer yapısını ve aminoasit dizilimini, İngiliz bilim adamı Frederick Sanger, açığa çıkarmış ve 1958 yılında da Nobel ödülünü almıştır. 1969 yılında Dorothy Hodgkin ve arkadaşları X ışınli kristallografi kullanarak insülinin üç boyutlu yapısını tanımlamışlar ve Nobel ödülü almışlardır. 1900'lü yıllarda hastalığın etiopatogenezi ile ilgili pek çok bilgi edinilmiş, halen de immünolojik ve genetik araştırmalar devam etmektedir (19).

### **2.1.2. Tanı ve Sınıflama**

Progresif ve kronik bir hastalık olan DM, tedavisi ömür boyu sürdüğü için kesin tanıdan emin olmak gerekmektedir. Herhangi bir stres, travma, enfeksiyon, miyokard infarktüsü gibi akut gelişen durumlarda ortaya çıkan ağır bir hiperglisemi, DM tanısı için yeterli kabul edilmez. Bu yüzden, akut geçici durum düzeldikten sonra doğrulayıcı testler yapılarak kesin tanıya gidilmelidir. Ayrıca tesadüfen asemptomatik hiperglisemi saptanan bir kişide de diyabet tanısı kan glukoz düzeyinin birkaç gün ara ile bakıldığında her seferinde de normal sınırların üzerinde bulunmasına dayandırılmalıdır. Tanısal kriterler (20) şunlardır:

1. Diyabet semptomları (poliüri, polidipsi, polifaji, noktüri, halsizlik, iştahsızlık, çabuk yorulma, açıklanamayan kilo kaybı, ağız kuruluğu, tekrarlayan inatçı mantar enfeksiyonları gibi) varlığında rastgele plazma glukozunun 200 mg/dl ve üzerinde olması.

2. Açlık plazma glukozunun en az 8 saatlik gece açlığını takiben 126 mg/dl ve üzerinde olması.

3. Standart 75 gram glukoz ile yapılan oral glukoz tolerans testi sonrası 2. saat değerinin 200 mg/dl ve üzerinde olması

Bu 3 kriter diyabet uzmanlarından oluşan uluslararası komitenin daha önceki tanı kriterlerini yeniden gözden geçirip düzenleyerek oluşturdukları son önerilerdir. Tanı yukarıdaki 3 kriterden biriyle konabilir, ancak daha sonraki bir gün yine bu 3 kriterden biriyle doğrulanmalıdır. Bozulmuş glukoz toleransı ise 2. saat glukozunun 140 mg/dl ile 200 mg/dl arasında olmasıdır. Yeni bir tanı kategorisi olarak bozulmuş glukoz toleransına, bozulmuş açlık glukozu ilave edilmiştir. Her iki terim de normal glukoz homeostazisi ile diyabet

arasındaki bir evreyi tanımlar. Bozulmuş açlık glukozu gece açlığını takiben plazma glukoz düzeyinin 100 mg/dl ile 126 mg/dl arasında olmasıdır (20).

Patogenezi ve etiyolojisinin giderek daha iyi anlaşılmasıyla, diyabetin sınıflaması da sürekli yenilenmektedir. Diyabetin bazı formlarında mutlak insülin eksikliği veya bozuk insülin salgılanmasına neden olan genetik bir kusur varken, diğer bazı tiplerinde ise temel özellik insüline karşı direnç oluşmasıdır. Diyabetin sınıflamasına ait ilk konsensus kararı 1979 yılında Ulusal Diyabet Çalışma Grubu tarafından yayınlanmış ve 1980 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından küçük değişikliklerle kabul edilmiştir. Önceleri sadece İnsülin-Dependent Diyabetes Mellitus ve Non-İnsülin Dependent Diyabetes Mellitus olmak üzere iki ana gruptan oluşan ve daha sonra genişletilen bu sınıflama, hastalığı hem patogeneze göre hem de tedavi ihtiyacına göre kategorize etmektedir. Ancak tip 2 diyabetli hastaların bir kısmının da zaman içinde insüline gereksinim duyması, tedaviye göre sınıflama yapılmasının zaman içinde kavram karmaşasına neden olmuştur. Öte yandan bu sınıflamanın bir diğer eksikliği de nadir görülen bazı diyabet tiplerini kapsamamasıdır. Bütün bu nedenlerle ve diyabetin patogeneze ait bilgilerin artması ile 1997 yılında Amerikan Diyabet Birliği (ADA) tarafından önerilen yeni sınıflama kabul görmeye başlamıştır. Buna göre diyabetin güncel sınıflaması tablo1’de özetlenmiştir (21,22).

### **2.1.3. Epidemiyoloji**

Son derece heterojen olan, kronik, yaygın hastalıklardan birisi tip 2 diyabetes mellitustur. Tip 2 diyabetli hastaların sayısının tüm dünyada giderek artacağı ve en büyük artışında gelişmekte olan ülkelerde gerçekleşeceği tahmin edilmektedir. Son 50 yılda ABD’de tip 2 diyabet prevalansı hızlı bir artış göstermiştir. Bu artış siyahlar, İspanyol asıllı Amerikanlar ve özellikle Amerikan yerlilerinin olduğu azınlık toplumlarında en yüksek orandadır. ADA’nın yayınladığı istatistiksel verilere göre ABD nüfusunun %6.9’unda bozulmuş açlık glukozu, %5.9’unda kesinleşmiş diyabet ve %2.8’inde de henüz tanı konmamış diyabet olmak üzere toplam nüfusun %15’inde glukoz metabolizması bozukluğu olduğu belirtilmektedir. Yani ABD’de 16 milyon kişide insülin direnci, yaklaşık 18 milyon kişide diyabet vardır ve tanı konmamış ilave kişi sayısı da 5.2 milyon kadardır (3,23,24).

**Tablo 1. Diyabetin Güncel Sınıflaması**

---

1. Tip 1 diyabet
A. Otoimmün
B. İdiyopatik
2. Tip 2 diyabet
3. Diğer spesifik diyabet tipleri
A. Beta hücre fonksiyonlarına ilişkin genetik defektler
B. İnsülin etkisine ilişkin genetik defektler
C. Endokrinopatiler
D. İlaç ve kimyasal ajanlara bağlı diyabet
E. Ekzokrin pankreas hastalıkları
F. İmmün kaynaklı nadir diyabet formları
G. Diğer genetik sendromlar
4. Gestasyonel diyabet

---

Diyabetin prevalansı, Dünya nüfusunun giderek yaşlanmasına bağlı olarak kaçınılmaz bir şekilde artmaktadır. Örneğin NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey) verileri diyabetin prevalansının 20-39 yaş arası erkeklerde %1.6 iken, 75 yaş üstü erkeklerde %21.1 olduğunu göstermiştir (25).

1997 yılında Türkiye’de yapılan 20 yaş üzerinde 25 bine yakın kişinin katıldığı ve tüm bölgeleri kapsayan Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışmasında (TURDEP) diyabet prevalansının %7.2 olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca bu çalışmada, diyabetin kadınlarda erkeklere göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu ve kentlerde yaşayanlarda, kırsal alanda yaşayanlara göre daha yüksek oranda bulunmuştur (26).

Diyabetin prevalansı, Batı toplumlarında %3-5 oranında görülürken, ülkeler arasında ve farklı etnik gruplarda belirgin düzeyde değişiklik göstermektedir. Örneğin Papua Yeni Gine’deki kabilelerde, Eskimolar arasında veya Çin’de %1 olan prevalans Avustralya yerlilerinde, Mikronezya’daki Naurulularda %20-45’e kadar çıkabilmektedir (27). Aynı bölgede yaşayan farklı etnik kökene mensup bireylerde, prevalansdaki bu farklılıklar daha da belirginleşmektedir. Örneğin beyaz ırka göre Afrika kökenli Amerikalılarda 2 kat, yerli

Amerikalılarda 5 kat, Meksika kökenli Amerikalılarda 2.5 kat daha fazla tip 2 diyabetes Mellitus görülmektedir. Farklı toplumlarda görülen tip 2 diyabetin prevalansındaki bu çeşitlilik büyük olasılıkla çevresel ve genetik faktörlerden kaynaklanmaktadır (28).

Obezite, hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde giderek artmaktadır. Yine NHANES III kohort çalışmasında tip 2 diyabetli hastaların % 67'si fazla kilolu, yaklaşık yarısı obez bulunmuştur (29). Diyabet, sedanter yaşayan nüfusun artması ve fiziksel aktivitenin azalmasına paralel olarak büyük bir risk olarak karşımıza çıkmaktadır. NHS (Nurses Health Study) verileri orta düzeyde fiziksel aktivitenin diyabet gelişme riskini azalttığını göstermiştir (30). Diyabet gelişimi, yüksek glisemik yükü olan, liflerden fakir ve yağdan zengin yiyeceklerden oluşan diyetle ilişkilidir. PHS (Physicians Health Study) çalışmasında incelenen 42.504 kişiyle yapılan bir analizde yüksek yağlı diyet tüketiminin diyabet gelişimi için rölatif riskinin 1.59 olduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde NHS çalışmasında diyetle doymuş yağların az, tahıl kökenli liflerin ise fazla tüketilmesinin tip 2 diyabet riskini %33-50 azalttığı gösterilmiştir (31).

#### **2.1.4. Patogenez**

Tip 2 diyabetin klinik belirtileri her ne kadar 40 yaşın üzerinde ortaya çıksa da ve obezite ile ilişkili olsa da genetik faktörlerin patofizyolojide önemli bir rol oynadığı açıktır. Hem babasında hem de annesinde tip 2 diyabet olan veya monozigotik ikizinde tip 2 diyabet olan bir kimsenin yaşam boyu hastalık riski farklı sosyal çevrelerde büyütülseler bile % 80'e kadar çıkabilmektedir. Tip 2 diyabetli tek bir ebeveyne sahip olmak veya tek bir kardeşe sahip olmak yaklaşık %30 kadar bir risk artışı getirmektedir ki bu rakam genel popülasyondaki riskin 2-4 katı kadardır. Çevresel faktörler olmadan genetik faktörler tip 2 diyabetin gelişiminde tek başına yetersiz kalmaktadır. İnsülin duyarlılığını etkileyerek tip 2 diyabet gelişiminde rol oynayan çevresel faktörler arasında yüksek yağ içerikli ve düşük lifli diyet, visseral obezite, fiziksel hareketsizlik yer alır (32-33).

İnsülin sekresyonunu ve insüline karşı doku yanıtını olumsuz biçimde etkileyen, çevresel ve genetik faktörlerin karşılıklı olarak etkileşimi, tip 2 diyabetin patogenezinde rol oynamaktadır. İnsülin direnci ve bozulmuş beta hücre fonksiyonu, tip 2 diyabet ortaya

çıkmadan önce mevcuttur ve hastalığın ortaya çıkacağını öngören göstergelerdir (34,35).

Pankreas beta hücrelerinin insülin sekresyonu sürecinde iki faz dikkati çekmektedir. Biri hızlı, diğeri yavaş ve sürekli insülin salgı fazıdır. İnsülin pulsatil olarak salgılanmaktadır. İnsülin sekresyonunda birinci fazın yokluğu ve pulsatil salgı düzenindeki değişimler tip 2 diyabet gelişim sürecindeki beta hücre fonksiyon bozukluğunun ilk belirtilerini yansıtır ve genellikle de klinik belirtiler ortaya çıkmadan önce tespit edilebilir. İnsülin tarafından uyarılan glukoz uptake'inde azalma veya insülin direnci, tip 2 Diyabetes Mellitus gelişiminde en erken tespit edilen fonksiyonel bozukluklardır. Örneğin Martin ve arkadaşlarının yaptığı prospektif bir çalışmada, her iki ebeveyni de tip 2 diyabet hastası olan çocuklarda, insülin duyarlılığı ile birlikte insülin sekresyon şekillerini araştırmışlardır. Araştırmacılar her beş yılda bir çocukları incelemiş ve insülin duyarlılığındaki azalmayı, tip 2 diyabet ortaya çıkmadan 20 yıl öncesinde tespit etmişlerdir. Buna karşılık, insülin sekresyonundaki değişiklikler ise aşikar diyabet başlangıcından sadece 3-5 yıl önce tespit edilebilmiştir. Dolayısıyla tip 2 diyabet tanısı konulduğunda hem insülin sekresyonunda bozukluk hem de insülin işlevinde azalma mevcuttur (36).

İnsülinin etkinliği, tip 2 diyabetli hastalarda, sadece glukoz kullanımıyla ilgili olaylarla sınırlı değildir. Aynı zamanda mitokondride enerji tüketimi veya solunum hızı, adipositlerin farklılaşmasını, metabolik olarak aktif ve inaktif kas hücrelerinin oluşumunu, hücre büyümesini etkileyen genlerin regülasyonunda da insülinin etkisi söz konusudur. Bu nedenle gen ekspresyonundaki değişiklikler sadece hücrenin insülin direncinde rol oynamazlar. Beraberinde insülin direnci ile ilişkili, hipertansiyon, lipid bozuklukları, obesite, artmış kardiyovasküler risk gibi diğer klinik durumların gelişimiyle ilişkili moleküler değişikliklerde de rol oynarlar. Bu nedenle insülin duyarlılığı hipertansiyon, dislipidemi, obesite, ve kardiyovasküler risk faktörleri arasında muhtemelen genlerle düzenlenen bir bağlantı söz konusudur (37).

Adipoz dokunun sadece trigliserid olarak depolanan enerji kaynağı olmayıp aynı zamanda tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-alfa), adiponektin, resistin ve leptin gibi pek çok sitokin ve peptit salgılayan aktif bir endokrin organ olduğunun anlaşılması, anormal glukoz metabolizmasının patogeneğinde adipoz dokunun çok güçlü rolü olduğunu düşündürmektedir. Bu sitokin ve peptidler kas ve karaciğerde enerji metabolizması ile birlikte enerji alımı ve insülin duyarlılığını düzenlerler. Ayrıca adipoz doku, TNF-alfa ve interlökin-6 (İL-6) gibi inflamatuvar moleküller yanında kan basıncı ve koagülasyona etki eden

mediatörleri salgılar. McGarry ve Unger yaptıkları bir çalışmada hücre içi lipid birikiminin bazı hücrel sinyalizasyon yollarını ve fonksiyonlarını bozduğunu ve bu durumun insülin direncine ciddi bir katkıda bulunacağını ortaya atmışlardır. Son klinik çalışmalar karaciğerin hücre içi lipid içeriğinin insülin direnciyle ilişkisi nedeniyle metabolik sendromun bir özelliği olabileceğini göstermektedir. Son deneysel araştırmaların sonuçları pankreas beta-hücrelerindeki hücre içi lipid metabolizmasının, insülin sekresyonunun düzenlenmesinde rol aldığını göstermiştir. Bu nedenle hücre içi lipid homeostazisinde oluşabilecek primer ve sekonder değişiklikler tip 2 diyabet ve insülin direnciyle ilişkili durumların patogenezinde rol oynayabilmektedir (38-41).

## **2.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus ve Kronik Komplikasyonları**

Tip 2 diyabetes Mellituslu hastaların çeşitli doku ve organlarında bazı biyokimyasal, fonksiyonel ve morfolojik değişiklikler oluşur. Kronik komplikasyonlar, tip 2 diyabetin mortalite ve morbiditesinden esas sorumlu olan, birçok organı tutan, hastanın yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen ve erken ölümlerle sonuçlanabilen önemli sorunlardır. Tip 2 diyabetle ilişkili kronik komplikasyonlar tablo 2’de sınıflandırılmıştır (42).

Diyabet süresinin uzunluğu, kronik komplikasyonların meydana gelmesinde rol oynamaktadır. Ayrıca makrovasküler komplikasyonların gelişiminde hiperglisemi yanında eşzamanlı olarak bulunabilen diğer tüm klasik risk faktörlerinin varlığında son derece önem taşımaktadır (43). Epidemiyolojik çalışmalar glikozile hemoglobin (A1c)’deki %1’lik azalışın mikrovasküler komplikasyonda %37, periferik vasküler hastalık riskinde %43, koroner hastalık riskinde %14 ve diyabet nedeniyle ölüm riskinde %21’lik bir risk azalması olduğunu göstermiştir (44).

**Tablo 2. Tip 2 diyabetle ilişkili kronik komplikasyonlar**

---

Vasküler Komplikasyonlar

Makrovasküler Komplikasyonlar

Hızlanmış koroner ateroskleroz

Hızlanmış serebral ateroskleroz

Hızlanmış periferik vasküler hastalık

Mikrovasküler Komplikasyonlar

Nefropati

Retinopati

Nöropati Sendromları

Otonom nöropati

Sensörimotor nöropati

Mixt Vasküler ve Nöropatik Hastalıklar

Ayak ve bacak ülserleri

---

### **2.3. Tip 2 Diyabet ve Vasküler Hastalık**

Yaygın arteriosklerotik damar hastalığına, trombogenez ve inflamatuvar ortama yatkınlık oluşturması nedeniyle tip 2 DM; gerçek bir vaskülopati durumudur. Tip 2 DM, vasküler komplikasyonları nedeniyle morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden biridir. UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) tip 2 DM olan hastalarda makrovasküler komplikasyon riskinin (inme, miyokard infarktüsü ve periferik arter hastalığı gibi) mikrovasküler komplikasyonlardan (retinopati, nefropati gibi) 4 kat daha fazla olduğunu göstermiştir. UKPDS, tip 2 diyabetik hastalarda, kronik komplikasyonları azaltmak için, planlanarak yapılmış, uzun süreli ve en geniş çalışma olup, 23 merkezde 5102 vaka 10 yıl süreyle izlenmiştir. Bu çalışma sonucunda iyileştirilmiş glukoz seviyeleri ile mikrovasküler



komplikeasyonlarda %25 oranında azalma görülmüş olup aynı zamanda miyokard infarktüsü ve ani ölüm riskinde %16 düzeyinde azalma olmak üzere makrovasküler komplikeasyon insidansı da azalmıştır. UKPDS çalışmasında A1c düzeylerindeki her % 1'lik düşüş ile kalp yetersizliği gelişiminde %16, miyokard infarktüsü prevalansında %14, inme gelişiminde %12, alt ekstremitte amputasyonlarında %43 risk azalması olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada ayrıca iyi glisemik kontrol ile mikroalbuminüri gelişiminde %34 risk azalması görülmüştür. Aynı şekilde sıkı kan şekeri kontrolüyle nöropati oluşması ve ilerlemesinde belirgin azalma görülmüştür. UKPDS ve bazı epidemiyolojik çalışmaların sonucunda; A1c düzeyinin %7 ve sistolik kan basıncının 130 mmHg'nın altında olmasının kronik komplikeasyon riskini azalttığı görülmüştür (45).

Tip 2 diyabetik hastalarda, hemodinamik ve metabolik faktörlerin karşılıklı etkileşmesiyle, damar yataklarında bazı sitokinler ve büyüme faktörlerin salınımı uyarılarak, makrovasküler komplikeasyonlara neden olmaktadır. Örneğin endotelin-1 (ET-1) ve anjiyotensin II (AII) gibi vazoaaktif hormonlar sitokinlerin güçlü birer uyarıcısıdır. Yakın tarihte yapılan çalışmalarda, bu hormonların inhibe edilmesiyle büyüme faktörlerinin salınımının engellenip, bazı organların korunmasının mümkün olabileceği görülmüştür. Sitokinlerin oluşumu ve etkilerinin inhibisyonu, gelecekte diyabetin vasküler komplikeasyonlarının önlenmesinde yeni ufuklar açabilir (46,47).

Tip 2 diyabetin makrovasküler yapılarıdaki primer etkisi tromboza yatkınlık oluşturması ve hızlanmış ateroskleroza neden olmasıdır. En sık olarak serebral, koroner ve periferik arterler etkilenir. Tip 2 diyabetli hastalarda, pek çok ilave risk faktörü, makrovasküler hastalığın gelişmesine katkı sağlar. Hipertansiyon ve hiperlipideminin yanında, diyabet tanısı konmadan önce de var olan aterogenezi başlattığı düşünülen insülin direnci burada kritik öneme sahip olmaktadır (48,49). Danimarka'da 160 tip 2 diyabetli hastanın ortalama 4 yıl boyunca izlendiği bir çalışmada glisemik kontrole ek olarak kan basıncı ve lipid profiline yönelik farmakolojik ve nonfarmakolojik tedavi yaklaşımları ile kronik makrovasküler ve mikrovasküler komplikeasyonlarda anlamlı bir azalma olduğu gösterilmiştir (50).

Mikrovasküler anormallikler sistemik bir bozukluk olarak meydana gelir ve mikrovasküler hastalığın prezantasyonu etkilenen dokunun işlevi ve yapısına göre değişiklik göstermektedir (retinopati ve nefropati gibi). Örneğin, nonproliferatif diyabetik retinopatide

mikroanevrizma oluşumu ve perisit kaybı görülmekte, vasküler bariyer işlevi azalmakta ve kapiller tıkanıklık oluşmaktadır. Mikrovasküler anormallikler iskemik bir alan oluşturur, böylece oluşan hipoksik ortama retina, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) salınımını artırır. Bu cevap da neovaskülarizasyonu arttırmaktadır (51).

Diyabetik nefropatide intraglomerüler basınç artışı ve extrasellüler matriks proteinlerinin glomerülde artışı bazal membran kalınlaşmasına, mezengial genişlemeye ve glomerüler hipertrofiye sebep olur. Bu değişiklikler glomerüler filtrasyon hızında azalmaya ve glomerüloskleroza neden olmaktadır. Diyabetik nefropati, vakaların % 30-40' ında, diyabet seyrinde gelişmektedir ve ABD'de son dönem böbrek yetmezliğinin en sık sebebidir. Son dönem böbrek yetmezliği olan hastaların % 50'sinden fazlası diyabetlidir. Normal popülasyona göre, nefropatisi bulunan diyabetik hastaların ölüm riski, 100 kat daha fazladır (52,53).

Glukoz konsantrasyonlarının yüksek olması proteinlerin amino gruplarının glikozillenmesine ve ileri glikozilasyon son ürünlerin (AGE) oluşmasına yol açmaktadır. AGE'lerin oluşması ve depolanmasının kronik dönemde oluşan mikrovasküler komplikasyonların gelişimine katkı sağladıkları düşünülmektedir. AGE'ler reseptörlere bağlanmakta ve endotel hücrelerinde veya makrofajlarda sinyal transdüksiyonunda değişikliklere neden olmaktadır. Oksidan maddeler ve AGE'lerin VEGF ekspresyonunu arttırdığına yönelik yeni bulgular vardır. VEGF vasküler permeabiliteyi arttırmakta ve retinada anjiogeneze neden olmaktadır (54,55). AGE'ler ayrıca bazı sitokinlerin salınımını arttırarak da makrovasküler komplikasyon gelişmesine katkıda bulunur (50).

Tip 2 diyabetli hastalarda glukozun otooksidasyonu, proteinlerin glikozillenmesi ve serbest radikal oluşumu gibi pek çok farklı yolla oksidan maddeler oluşmaktadır. Bu oksidan maddeler proteinlerin çapraz bağlanması ve LDL oksidasyonunda artış gibi pek çok hücrel işlevleri etkilemektedir. Oksidanların artması NO'nin azalmasına neden olur. NO azalması da vazokonstriksiyon ve hipoksiye sebep olmaktadır. Yakın zamanda yapılmış olan diyabetik retinopati çalışmasında antioksidan olarak E vitamini kullanımının retinal kan akımını normale getirdiği görülmüştür (56).

Hiperglisemiyle birlikte sinyal iletiminde de bazı değişiklikler meydana gelmektedir. Bu anlamda üzerinde en çok çalışılan moleküller protein kinaz C (PKC) ve diaçilgliserol (DAG)'dir. Hiperglisemi PKC ve DAG etkinliğini arttırarak bazal membran kalınlaşması, permeabilite artışı, damarların kasılabilirliğinde azalma, anjiogeneze artış, koagülasyon

bozukluğu ve kardiyomiyopati gibi pek çok olayda rol oynar (57).

Hiperglisemi, aldoz redüktaz enzim aktivitesini arttırarak, daha fazla glukozun sorbitole dönüşmesine sebep olur. Aldoza redüktaz enzimi en fazla retina, böbrek ve sinirlerde bulunur. Bu yüzden bu organlarda metabolik değişikliklere yol açmaktadır. Aldoza redüktaz enzim aktivitesindeki artışın diyabetik nöropatideki rolü pek çok çalışmaya konu olmuştur (58).

#### 2.4. Tip 2 Diyabetes Mellitus ve Oksidatif Stres

Atom yörüngesinde çok reaktif özellikte çiftlenmemiş elektron bulunduran moleküllere serbest radikal denir. Atomlardaki elektronlar yörünge denilen boşluklarda hareket ederler. Her yörüngede birbirine zıt yönde hareket eden iki elektron bulunur (59). Serbest radikal reaksiyonları bağışıklık sistemi hücrelerinden makrofaj ve nötrofil gibi hücrelerin savunma mekanizması için gerekli olsa da, serbest radikallerin gereğinden fazla üretilmesi dokularda hasar ve hücre ölümüne yol açmaktadır (60).

Serbest radikallerin diğer oluşma şekli ise moleküllerdeki kimyasal bağlar, homolitik olarak parçalanıp bunun sonucu elektronlardan her birinin farklı atomlar üzerinde kalmasıdır (61,62).

Diyabetes Mellitus, kronik, metabolik bir bozukluk, aynı zamanda da artmış bir oksidatif stres durumudur. Diyabetteki artan serbest radikaller nükleik asitler, proteinler ve lipidlerle oksidatif yolla etkileşip membran bütünlüğünün bozulmasına, proteinlerde fonksiyonel ve yapısal değişikliklere neden olur. Vücuttaki metabolik reaksiyonların ürünü, serbest radikal ve nonradikal gruptaki reaktif oksidan maddelerdir. Bu maddeler arasında hidroksil radikali ( $\text{OH}^\cdot$ ), süperoksit oksijen radikali ( $\text{O}_2^\cdot$ ), hidrojen peroksit ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) ve lipid peroksitler gibi reaktif oksijen türevleri (ROT) ile peroksinitrit ( $\text{ONOO}^\cdot$ ) gibi reaktif nitrojen oksit türevleri (RNOT) yer alır. Normalde oksidanlarla antioksidanlar belirli bir denge halindedir. ROT ve RNOT'nin aşırı üretimi veya antioksidan aktivitenin azalması durumunda oksidatif stres oluşur. Bu dengenin oksidanlar lehine kayması halinde kaymanın derecesine göre oksidatif stres hafif, orta veya şiddetli olabilir. Organizma bu zararlı radikallerin etkisine karşı koyabilmek için enzimatik ve nonenzimatik antioksidan defans sistemlerine sahiptir.

Serbest radikaller ve antioksidanlar arasındaki dengenin serbest radikaller lehine bozulması ile ortaya çıkan oksidatif stresin diyabetin makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlarına neden olduğu veya patogeneğinde rol aldığı düşünülmektedir. Antioksidan özelliği olan bazı ilaçların diyabet tedavisine eklenmesinin, serbest radikallerin etkisiyle başa çıkabilmede fayda sağlayacağını iddia eden araştırmalar da vardır (63-65).

DM'de oksidatif strese yol açan serbest radikaller;  $\text{OH}^-$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$ ,  $\text{O}_2^-$ ,  $\text{ONOO}^-$  ile birlikte bakır ve demir gibi geçiş metallere, Moleküler oksijenin indirgenmesinde  $\text{O}_2^-$  ara basamaktır. Bu radikalın moleküler düzeydeki önemli bir özelliği de sekonder olarak ürettiği radikallerdir.  $\text{O}_2^-$ , doğal oksijen molekülünün başka bir molekülden elektron almış halidir ve mitokondrial elektron transport zincirinde redükte nikotinamid adenin dinükleotid (NADH)'ın nikotinamid adenin dinükleotid ( $\text{NAD}^+$ )'a okside olması ile üretilir. Ayrıca pek çok oksidaz tarafından da üretilen  $\text{O}_2^-$ , genellikle anyon şeklinde tarif edildiği halde ortamın pH'sına bağlı olarak katyon haline dönüşebilir.  $\text{O}_2^-$  bir serbest radikal olduğu halde direkt olarak çok zararlı değildir. Asıl önemi, geçiş metal iyonlarının indirgeyicisi ve  $\text{H}_2\text{O}_2$  kaynağı olmasıdır.  $\text{O}_2^-$ , apoptozis, nötrofillerin bakterisidal aktivitesi, inflamasyon ve vasküler fonksiyonların düzenlenmesi gibi yararlı etkilere de sahiptir. Azalmış  $\text{O}_2^-$  düzeyleri bakteriyel enfeksiyonlara yatkınlığa neden olur.  $\text{O}_2^-$  düzeyleri artarsa SOD enzimi ile  $\text{H}_2\text{O}_2$  ve oksijene dönüştürülerek azaltılır. Böylece hücredeki  $\text{O}_2^-$  düzeyleri belirli bir denge halinde tutulmaktadır. Hiperglisemi durumunda hücre metabolizmasının dengesi bozulmakta ve  $\text{O}_2^-$  üretimi artmaktadır. Adenozin trifosfat (ATP) üretimi inhibe edilir, elektron transport zinciri yavaşlar ve diyabetin komplikasyonları gelişmeye başlar. Doğal oksijen molekülü bir başka molekülden iki elektron almışsa peroksit oluşur, peroksit molekülü de iki hidrojen molekülü ile birleşirse  $\text{H}_2\text{O}_2$  oluşur. Ayrıca  $\text{H}_2\text{O}_2$ , SOD enzimi ile süperoksitin dismutasyonu veya spontan olarak da oluşabilir. Uzun ömürlü bir oksidan olan  $\text{H}_2\text{O}_2$  aslında bir radikal değildir, membranla korunan yapılara kolaylıkla ulaşır burada  $\text{O}_2^-$  ile reaksiyona girerek en reaktif ve zararlı radikal olan  $\text{OH}^-$  radikali oluşturmak üzere yıkılır.  $\text{H}_2\text{O}_2$  başka bir yolla da serbest  $\text{Fe}^+$  ile reaksiyona girer, bu reaksiyonda demir okside olurken  $\text{OH}^-$  radikali oluşur. Bu da doku hipoksisi ve endotel hasarına yol açar ve vazodilatasyon kaybına neden olur. Bilinen en reaktif radikal olan  $\text{OH}^-$  radikali organik asitler, amino asitler, karbonhidratlar ve fosfolipidlerle reaksiyona girebilir (64,66).

$\text{NO}$ , vasküler tonusun regülasyonunda aktif rol oynar. Bazı durumlarda bir antioksidan gibi davranır ve hücreyi lipid peroksidasyonundan korur.  $\text{O}_2^-$  düzeylerinin arttığı

durumlarda  $O_2^-$  ile reaksiyona girerek bir prooksidan olan  $ONOO^-$  e dönüşebilir (64,67).

Moleküllerden hidrojen iyonunun uzaklaştırılmasıyla serbest radikal zincir reaksiyonları başlar. Lipid peroksidasyonu olarak bilinen doymamış yağ asitlerinin hücre membranlarında ve lipoproteinlerdeki oksidasyonu, serbest radikal zincir reaksiyonu için iyi bir örnek oluşturur. Bu reaksiyon ateroskleroz gelişiminde önemli rol oynar (68). Membranda bulunan yağ asitleri ve kolesterolün doymamış bağları serbest radikallerle reaksiyona girip peroksidasyona neden olur. Böylece zincirleme reaksiyonlar sonucunda oluşan lipid peroksitler daha sonra malondialdehit gibi yıkım ürünlerine dönüşürler. Bu yıkım ürünleri de DNA ve proteinlerle reaksiyona girebilme özelliğine sahiptir ve ayrıca mutajeniktir (69,70).

Serbest metal iyonları, geçiş metalleri olarak bilinen demir ve bakır gibi elektron alıp verir, radikal reaksiyonlarını hızlandırır ve diyabetteki oksidatif stres artışında rol oynarlar. Bu metal iyonları lipid peroksidasyonu sırasında da rol oynarlar ve daha az zararlı olan radikalleri daha zararlı hale getirirler. Fenton reaksiyonu olarak bilinen bu reaksiyonda  $Fe^{+2}$  iyonları,  $H_2O_2$ 'i indirgeyip  $OH^-$  radikali oluşturmaktadır. Transferin bu reaksiyonu inhibe eder. Seruloplazmin ise  $Fe^{+2}$  'yi  $Fe^{+3}$  'e oksitler ve  $Fe^{+3}$  'ün transferine bağlanmasını kolaylaştırır. Yapılan çalışmalarda diyabetik hastalarda serum transferin düzeylerinin azalmış, seruloplazmin düzeylerinin artmış olduğu bildirilmiştir. Diyabette, lipid peroksidasyonunu ve serbest radikal reaksiyonlarını hızlandırabilen  $Fe^{+2}$  artışına cevap olarak seruloplazmin düzeyleri de artar. Diyabetli hastalarda,  $OH^-$  oluşumunu azaltan transferrin düzeylerinin azalmış olması, diyabetteki oksidatif strese önemli katkı sağlar. Ayrıca sağlıklı kişilerdeki transferin ile seruloplazmin arasındaki negatif ilişki diyabetik hastalarda bozulmuştur (66,71,72).

Vücutta eksojen ve endojen kaynaklı antioksidan sistemler vardır Bu sistemler reaktif oksijen radikallerinin ortaya çıkmasını ve bunların meydana getirdiği hasarı önler. Oksidan maddelerin sebep olduğu doku hasarı hem hücre içi hem de hücre dışı savunma sistemleri ile engellenmeye çalışılır. Seruloplazmin, transferin, albümin, bilirubin, ürik asit hücre dışı savunma sistemindeki bazı moleküllerdir. Hücre içi serbest radikal toplayıcı enzimler ise asıl antioksidan savunmayı oluştururlar. Bu enzimler SOD, glutatyon peroksidaz, glutatyon redüktaz, glutatyon-S-transferaz, PON1, sitokrom oksidaz ve katalazdır. Bu enzimlerin fonksiyonu için çinko, bakır, ve selenyum gibi eser elementler de gereklidir. Bunların dışında vitamin A ve C, beta-karoten, tiyoller, flavanoidler, koenzim Q da antioksidan maddelerdir.

Sentetik antioksidanlar grubundaki maddeler, allopurinol, probukol, penisilamin, deferoksamin, N-asetilsistein ve butil-hidroksitoluendir (73). Beta hücreleri oksidatif strese en duyarlı yapılardan biridir. Beta hücrelerindeki hasarın, hipergliseminin direkt toksik etkilerinden kaynaklandığı düşünülmektedir (74).

Katalaz, SOD, glutatyon peroksidaz gibi antioksidan enzimlerin ekspresyonlarının ve antioksidan kapasitelerinin böbrek, karaciğer, iskelet kası ve adipoz doku gibi dokularla kıyaslandığında pankreas adacık hücrelerinde en düşük düzeyde olduğu bildirilmiştir (75,76). Araştırmacılar tarafından, hidrojen peroksidin yüksek reaktiviteye sahip bir ROT olan OH<sup>-</sup> radikale dönüşmesi sonrasında, insülin reseptör sinyal sistemi üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir. Ayrıca glikasyon aracılı serbest radikal üretiminin, beta hücre apoptozuna yol açtığı ve insülinin gen transkripsiyonunu azalttığını gösteren çalışmalar da bu görüşü desteklemektedir (77,78).

Hiperglisemiye bağlı ROT üretimi üç ana mekanizma ile gerçekleşmektedir (79). Bunlardan birincisi glukozun otooksidasyonu ve O<sub>2</sub><sup>-</sup> üretimidir. Burada bir geçiş elementinin varlığında glukoz O<sub>2</sub><sup>-</sup> anyonuna ve reaktif ketoaldehitlere çevrilir. Zincirleme birtakım reaksiyonlar sonucunda O<sub>2</sub><sup>-</sup> radikalinin H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> üzerinden son derece reaktif olan OH<sup>-</sup>radikali oluşturulur. Hücre içi glukoz oksidasyonu, NADH'nın açığa çıkmasına neden olur ve NADH solunum zincirinde oksidatif fosforilasyon yoluyla ATP üretimi için gerekli enerjiyi sağlamak için kullanılır. O<sub>2</sub><sup>-</sup>radikali, solunum zincirindeki bu reaksiyon sırasında açığa çıkar. O<sub>2</sub><sup>-</sup> radikali üretimi hiperglisemi varlığında bu yolla artar. Başlıca hücre içi ROT üretim kaynağı mitokondriyal solunum zinciridir. Son yıllarda yapılan çalışmalar artmış mitokondriyal ROT üretiminin, diyabetteki patolojilerin birçoğu ile ilişkili olduğunu desteklemektedir (80-82).

ROT üretimi ve diyabet arasındaki ikinci mekanizma proteinlerin glikasyonu ve AGE oluşumudur. Yüksek glukoz konsantrasyonları ile proteinler karşılaştıklarında, nonenzimatik yollarla kontrolsüz glikasyon reaksiyonlarına neden olur. Glikasyona uğrayan protein, moleküler oksijene bir elektron vererek serbest oksijen radikali oluşumuna sebep olur (83). Proteinlerin ve glukozun ve amino grupları arasında spontan gelişen nonenzimatik glikasyon reaksiyonları sonucunda önce Schiff bazları sonrasında ise daha stabil olan Amadori ürünleri oluşur. AGE'ler, amadori ürünlerinin oluşumundan sonra meydana gelir (84). AGE'ler ET-1 aracılığıyla vazokonstriksiyonu arttırarak endotel hasarına yol açarlar ve kompleks birtakım biyokimyasal mekanizmalarla serbest radikal üretimine de yol açar. AGE'ler ayrıca AGE reseptörleri yoluyla oksidatif stresi indükleyebilme, NFkB gibi redoks duyarlı transkripsiyon

faktörlerini aktive etme, adezyon moleküllerinin ekspresyonlarını arttırabilme ve proteinlerin yapı ve fonksiyonlarını değiştirebilme gibi etkileri de vardır (85,86).Hiperglisemi aracılı ROT üretiminde üçüncü mekanizma ise poliol yoludur. Hiperglisemi poliol yoluyla sorbitol üretimine neden olmaktadır. Bu yolda görevli enzim olan aldoz redüktaz aktivitesi için nikotinamid adenin dinükleotid fosfat hidrojen (NADPH) kullanıldığından hücre içi NADPH tüketilir. Ayrıca okside glutatyonun redükte forma dönüştürülebilmesi için ve NO sentezi için de NADPH gereklidir. Sonuç olarak sorbitol yolunun aktifleşmesi ve NADPH düzeylerinin azalması hücrenin antioksidan kapasitesinin azalmasına neden olmaktadır (87).

## **2.5. Paraoksonaz /Ariesteraz (PON 1)**

### **2.5.1. Tarihçe**

Paraoksonaz, ilk olarak 1953 yılında Aldridge W.N. tarafından p-nitrofenil asetat, propiyonat ve butirat'ı hidroliz eden A-esteraz olarak tanımlanmıştır (88). 1965 yılında, Ooms A.J. ve Boter HL tarafından, paratyon ve paraokson hidrolizindeki stereospesifikliği ile tanımlanmıştır (89). 1973 'te bir grup Alman araştırıcı, ilk olarak insan serum paraoksonazını genetik olarak saptamıştır. 1985 yılında Mackness ve arkadaşları, HDL-kolesterol ayırımı esnasında lipoprotein fraksiyonunda ariesteraz aktivitesine rastlamışlardır (90,91).

Paraokson, klormetil paraokson ve metil paraoksona yüksek derecede secicilik gösterdiği için, paraoksonaz olarak adlandırılmıştır. 1985 yılına kadar paraoksonazın norotoksik olan organofosfatlar üzerine etkisi incelenmiş, saflaştırılması yapılmış ve detoksifikasyondaki rolü araştırılmıştır (92).

### 2.5.2. Genetik ve polimorfizm

İnsanda 7. kromozomun uzun kolunda q-21.3 ve q-22.1 arasında tanımlanabilen paraoksonaz gen ailesinin PON1, PON2 ve PON3 şeklinde 3 üyesi bulunur. Gelişimsel açıdan bakıldığında, gen duplikasyonu sonucu oluşarak yapısal benzerlik gösterdikleri görülür. PON1, PON2 ve PON3 genlerinin memeliler arasında; nükleotid seviyesinde benzerlikleri %81-90 iken aminoasit seviyesindeki benzerlikleri %79-90 dır.

PON2 ve PON3, hakkında yapılan araştırmaların azlığı nedeniyle PON1 kadar iyi anlaşılamamışlardır. PON2 hücre içi yerleşimlidir. PON1 ve PON3 genlerinin ürünü plazmada yer alır (93, 94). Son yıllarda, PON2 ve PON3 gen ailesinin PON1'in HTLase 18 aktivitesine katkıda bulunduğu, PON2 ve PON3' un de en az PON1 kadar değerli olduğu belirtilmiştir (95).

### 2.5.3. Yapı ve etki

İnsan serum paraoksonazı; karaciğerden sentezlenen, HDL'nin içerdiği apo A-1 ile yakın ilişkileri olan, lipid peroksidasyon ürünlerinin birikmesini azaltan diğer bir deyişle LDL'deki okside olmuş lipidleri hidroliz eden, antioksidan etki gösterdiği bilinen esterazdır. Organofosfatların hidrolizini katalizler (93).

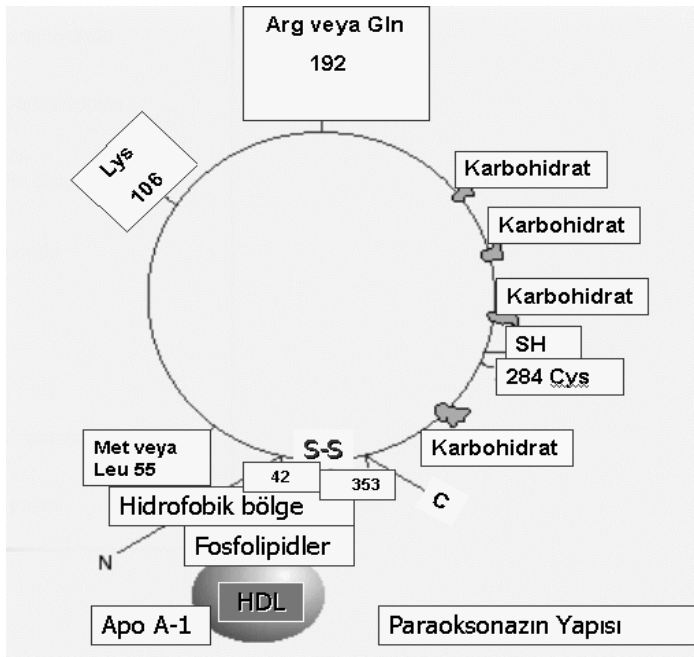
PON1, HDL'ye bağlıdır. Başlıca görevi oksidatif stresin zararlı etkilerinden HDL'yi korumaktır. Bu nedenle, bir çok çalışma HDL bağımlı PON1'in yalnız LDL oksidasyonunu değil, aynı zamanda HDL oksidasyonunu da engellediğini göstermektedir (96).

Karaciğer, barsak, böbrek ve serumda HDL' ye bağlı, yaygın olarak bulunur (97, 98). Ayrıca akciğer, beyin, konformasyonunu sağlayarak korunmasında rol oynadığı düşünülmektedir. Hayvanlarda birçok dokuda özellikle karaciğer, böbrek, ince barsak ve plazmada bulunur. Akut faz reaktanları, gebelik ve apo A-1 metabolizmasını etkileyen bozukluklardan etkilenmektedir (99).



Serum ya da EDTA'sız plazma, enzim aktivitesini ölçmede gereklidir. PON 1 enzim aktiviteleri, Ca 'a bağımlı olma özelliğiyle Co , Mn , Mg kullanan diğer A esteraz tipi enzimlerden ayrılır(99).

Yaşa bağlı olarak insan serum paraoksonazı azalma gösterir (100). Birçok nedene bağlı olarak serum düzeyleri değişebilir ve enzimatik aktivite bireyler arasında 10-40 kat değişkenlik gösterir (101). Yenidoğan ve prematur infantlarda erişkin düzeylerine göre serum enzim aktivitesi daha düşüktür. Erişkin düzeylerine doğumdan bir yıl sonra ulaşılır. Fetus'un karaciğer ve dalağında enzim aktivitesi gösterilmiştir (102,103). Yapısı şekil 1'de gösterilmiştir (104).



**Şekil 1:** İnsan Serum Paraoksonaz Enziminin Yapısı

#### **2.5.4. PON1'in Diğer isimleri**

PON1, paraoksonaz, A-esteraz, organofosfat hidrolaz, organofosfat esteraz, esteraz B1, esteraz E4, paraokson esteraz, pirimifos-metilokson esteraz, fosfotriesteraz, paraokson hidrolaz, organofosforik asid anhidraz olarak da adlandırılır (105).

#### **2.5.5. PON 1 ve Çeşitli Hastalıklar**

Hipertansiyon (HT) ve diyabetik retinopati gelişen olgularda izlenen düşük serum PON1 aktivitesi, lipid peroksidasyonuna artmış yatkınlıktan kaynaklanmaktadır Oksidatif stres ve ateroskleroza hipergliseminin zemin hazırladığı düşünülürse, DM'li olgularda serum PON1'in rolü ortaya çıkar. PON1192RR ve PON155LL genotipleri insülin dependent diyabetes mellitus 'lu olgularda daha sık görülmüştür. Ancak yapılan bir çalışmada DM, böbrek yetmezliği, hiperkolesterolemi gibi KAH ile ilişkisi olduğu bilinen hastalıklarda düşük serum PON1 aktivitesinin genotipten bağımsız olduğu belirtilmiştir (106).

#### **2.6. Tip 2 Diyabetes Mellitus ve Tedavi Hedefi**

Sıklığı giderek artan, kronik bir hastalık olan tip 2 DM, tüm diyabetli olguların yaklaşık %80-90'ını oluşturmaktadır. Tip 2 DM'nin patogenezinde multipl faktörlerin kompleks etkileşimi söz konusudur. Tip 2 DM ile ilgili önemli bir çalışma olan UKPDS'de ve diğer çalışmalarda glisemik kontrolün sadece tip 1 DM'lilerde değil, Tip 2 DM'lilerde de önemli olduğu açık bir şekilde ortaya koymuştur (107,108). Tip 2 DM'de de diyabet komplikasyonları iyi bir glisemik kontrol ile birlikte sıklıkla tip 2 DM'ye eşlik eden lipid bozuklukları ve hipertansiyon gibi metabolik sendromun diğer komponentlerinin de uygun tedavisi ile önlenabilir (109). Glisemik kontrolün değerlendirilmesinde diğer glukoz parametrelerinin de önemli olduğunu gösteren çalışmalar mevcut ise de günümüzde altın standart hala HbA1c'dir (110).

UKPDS çalışmasında HbA1c düzeylerindeki her % 1'lik düşüş ile kalp yetersizliği gelişiminde %16, miyokard infarktüsü prevalansında %14, inme gelişiminde %12, alt ekstremitte amputasyonlarında %43 risk azalması gösterilmiştir. Bu çalışmada ayrıca iyi glisemik kontrol ile mikroalbuminüri gelişiminde %34 risk azalması kaydedilmiştir. Aynı şekilde nöropati oluşumu ve ilerlemesinde belirgin azalma sağlanmıştır. UKPDS ve diğer bazı epidemiyolojik çalışmaların sonucu; sistolik kan basıncının 130 mmHg'nin altında ve HbA1c düzeyinin %7 olmasının kronik komplikasyon riskini azalttığını göstermiştir (111). Glisemik kontrol hedefi ile ilgili olarak çeşitli kuruluşlar tarafından birçok öneri ileri sürülmüştür.

**Tablo 3. Glisemik kontrol hedefi ile ilgili olarak çeşitli kuruluşların önerileri**

Parametre	ADA/EASD	AACE/ACE	TEMĐ
<b>Açlık Plazma Glukozu</b>	70-130	<110	70-120
<b>Tokluk Plazma Glukozu</b>	<180 (en yüksek)	<140	<140
<b>A1c</b>	<%7	<6.5	<6.5

AACE: American Association of Clinical Endocrinologists, ACE American College of Endocrinology, ADA: American Diabetes Association, A1c: Glikozile Hemogloblin, EASD: European Association for the Study of Diabetes, TEMĐ Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği

## **2.7. Tip 2 Diyabetes Mellitus Tedavisinde Oral Antidiyabetik İlaçlar**

Optimal glisemik kontrolü sağlayabilmek için diyabetin tedavisinde farmakolojik tedavi zorunludur. Oral antidiyabetik ilaçlar tek başlarına, birbirleriyle veya insülinle kombine olarak oral yoldan kullanılabilir. Mevcut olan oral antidiyabetik ilaçlar tip 2 DM'nin patofizyolojik bozukluklarının bir veya daha fazlasında etkilidir (112,109).

### **2.7.1. Biguanidler**

30 yılı aşkın bir süredir diyabet tedavisinde biguanidler kullanılmaktadır. Metformin dünya'nın pek çok ülkesinde olduğu gibi Türkiye'de de kullanımda bulunan tek biguanid'dir. Guanidlerin glikoz düşürücü potansiyeli ilk olarak ortaçağ döneminde, Galega ilaçlarının (sedefotu veya Fransız leylağı özlerinin) Avrupa'da diyabet tedavisinde kullanıldığı zaman tanımlanmıştır. 1957'de metformin(di metil biguanid) ve fenformin(fenetil biguanid) tip 2 diyabet tedavisinde kullanılacak ajanlar olarak tanıtılmıştır. Fenformin, laktik asidozla olan güçlü ilişkisi nedeniyle 1970'lerde ABD dahil olmak üzere çoğu ülkede kullanımdan kaldırılmıştır (113,114).

#### **2.7.1.1. Klinik Farmakoloji**

Birbirine bağlanmış iki guanidin molekülü olan biguanidlerin. biyoyararlılığı %50-60 kadardır. Biguanidler hızlı bir şekilde ince barsaklardan abzorbe edilir (113,115-117). Güvenli tedavi için sağlam böbrek fonksiyonu zorunludur. Potansiyel tehlike için 2 önemli hücresel mekanizma vardır.1-Biguanidler hücresel solunumu inhibe ederler, 2-Anaerobik glikolizi uyararak laktat oluşumunu uyarır. Bu durum ileri ateroskleroz ve kalp yetersizliği gibi özellikle hipoksik koşulların varlığında önem kazanmaktadır. Karaciğerde birikme ve lipofilik membran elemanlarına bağlanma, biguanidlerin toksisitesi için önemlidir (113).

#### **2.7.1.2. Metformin**

Günümüzde diyabetes mellitus tedavisinde kullanılan biguanid grubu tek mevcut olan hipoglisemik ilaçtır. Periferik dokularda insülin duyarlılığını artırır. Diyabeti olmayan kişilerde kan şekerini düşürmez. Bu nedenle metformini antihiperglisemik bir ajan olarak düşünmek gerekir. Diyabetes mellitus hastalarda plazma glukoz konsantrasyonunu yüksek seviyelerden normal değere düşürür, fakat normalin altına indirmez Metformin sadece insülin varlığında etkilidir ve esas etkisi hepatik glukoz yapımını azaltmak ve insülin etkisini

artırmaktır. Glisemik kontrolün sağlanması ile serum insülin seviyelerinde hafifçe düşme meydana gelir (118-120).

Metformin hepatik glukoz yapımını süprese eder ve insülin aracılıklı periferik glukoz kullanımını artırır, özellikle yemeklerden sonra antilipolitik etkisi ile serum serbest yağ asiti seviyelerini düşürür, glukoneogenez için mevcut substratları azaltır. Anoreksiye neden olur glukozun intestinal absorpsiyonunu azaltır. Hepatik glikoz yapımını arttırır. Kas ve adipoz doku glikoz uptake'ni arttırır. GLUT-1 ve GLUT-4 'ün plazma membranına tranlakosyonunu arttırır (118-121).

Metformin obez ve non obez tip 2 DM' li hastalarda kullanımı oldukça etkili bir oral antidiyabetik ilaçtır. Obez hastalarda ağırlığın azalmasını, en azından stabilizasyonunu sağlar. Ayrıca bir çok çalışmada metformin tedavisi ile kan glukoz kontrolünün sağlanmasının yanında kilo kaybı olduğu gösterilmiştir. Genellikle ilk 6 ay içinde ağırlıkta ortalama 2.5-4.5 kg lık bir düşme sağlanır ve bu vücut ağırlığı devam edebilir. Kilo kaybı oluşmasında ilacın direk olarak iştah merkezini etkileyerek anoreksiye neden olduğu, gıdaların bağırsaktan absorpsiyonunu etkilediği veya termogenezisi artırdığı gibi nedenler ileri sürülmüştür (118-121).

Metformin, tipik olarak açlık plazma glukoz değerlerini yaklaşık olarak %20 civarında (APG de ortalama 60-70 mg/dl'lik düşme) düşürür (120-122).

Önemli lipid düşürücü etkileri vardır (serum trigliserit ve serbest yağ asit düzeylerinde azalma yapar ). Postprandial hiperlipidemiye azaltır. LDL-kolesterol düzeyini düşürücü, HDL- kolesterol düzeylerinde arttırıcı etkileri mevcuttur. Metforminin laktik asidoz için potansiyel risk ve önemli GİS yan etkileri olmak üzere iki önemli dezavantajı vardır.

Metformin, oral alımını takiben ince bağırsakta (%60'ı) hızla absorbe edilir, 2 saatte pik plazma konsantrasyonuna ulaşır. Plazma proteinlerine bağlanamaz ve vücutta metabolize edilmez. Oral alımda 24-36 saat sonra absorbe edilen dozun tamamı idrarla atılır. Yarılanma ömrü 1.5-4.9 saattir. Metformin sadece böbrek yoluyla atıldığından, böbrek yetmezliği olanlarda özellikle serum kreatinin değeri 1.5mg/dl (kadınlarda 1.4 mg/dl) den fazla ise metformin kullanılmamalıdır (118-123).

Metforminin etkisinin başlaması hızlı değildir. Tedavi başladıktan 2-3 gün içinde kan glukozu düşmeye başlar ve 2 haftada pik değere erişir. Metformin alan hastaların birçoğunda plazma insülin konsantrasyonu düşer. İnsülin sekresyonunu stimüle etmez ve genellikle hipoglisemi oluşturmaz. Metforminin kan glukoz konsantrasyonunu etkin bir şekilde

düşürmesi, kilo kaybını stümüle etmesi, plazma lipid profilini iyileştirmesi, plazma insülin seviyesini düşürebilmesi ve karaciğer ile kaslarda insülin sensitivitesini artırabilmesi ve obez ve dislipidemik tip 2 DM 'lilerde ilk seçilecek ilaç olması gerektiğini göstermektedir. Her ne kadar insülin sekresyonunda sıklıkla daha ağır bir bozukluk bulunmasına karşın metformin obez olmayan tip 2 diyabetlilerde de kullanılabilir (124).

### **2.7.1.3. Glisemi Kontrolü**

Metformin, etki mekanizması göz önüne alındığında hemen hemen tüm Tip 2 diyabetli hastalarda özellikle erken dönemlerinde endikedir. Bu özellikle obez Tip 2 diyabetikler için daha da önemlidir. Ortalama açlık kan şekerini 60-70 mg/dl, ortalama A1c düzeyini ise kötü kontrollü diyabet hastalarında %1.5-2 düşürmektedir (113).

### **2.7.1.4. Kardiyovasküler Sistem Ve Lipid Profili**

Metforminin glisemi kontrolünün iyileştirilmesine ek olarak serum lipid seviyelerini de düşürdüğü gösterilmiştir. Metformin tedavisi, özellikle belirgin hipertrigliseridemi ve hiperglisemisi olan hastalarda ve ayrıca diyabetik olmayan kişilerde dolaşan trigliserid seviyelerinde orta dereceli bir azalma (%10-20) sağlar. Dolaşan toplam kolesterol düzeylerinde küçük (%5-10) azalmalar bildirilmiştir. Metforminin lipid profilindeki iyileşmeye ek olarak hemostazla ilgili yararlı etkileri de bulunmaktadır. Fibrinoliz artar ve fibrinoliz inhibitörü(PAI1) azalır. Dahası trombosit agregasyonu ve dansitesinde azalma olduğu gösterilmiştir (114).

### **2.7.1.5. Doz Şeması ve Yan Etkiler**

Başlangıç dozu metforminin, günde 2 kez 500 mg'dır. Metforminin 2 ana öğünde alınması yan etkilerini azaltmak için yararlıdır. Dozaj istenen hedefe ulaşana kadar ya da 3000 mg/gün olana kadar her 1-2 haftada bir artırılmalıdır. Maksimal glukoz düşürücü etki

hastaların %80- 85'inde 2000 mg/gün dozunda ortaya çıkar. Günlük maksimum dozu 3000 mg'dır. Gastrointestinal yakınmalar (bulantı, kusma, diyare ve metalik tad) olguların %20-30'unda ortaya çıkar. Hastaların %4-5'i metformini tolere edemez. Metforminin B12 vitamininin emilimini etkilediği bilinsede klinik önemi yoktur. En önemli yan etkisi laktik asidozdur. Gerçekte bu tehlike abartılmıştır. Olgu sayısı her yıl 100.000 kişi için 3 olarak bildirilmiştir. Kan sayımı anormallikleri, deri allerjileri, nadir olarak görülmektedir (113).

#### **2.7.1.6. Kontrendikasyonları**

Yaşlılarda, multimorbid hastalarda, tüm hipoksik koşullarda (anemiler, solunum yetersizliği, koroner yetersizlik, aterosklerotik, iskemik vasküler hastalıklar) kontrendikedir. Karaciğer hastalığı (yağlı karaciğer hariç), kalp yetmezliği, alkolizm, hamilelik, vitamin B12 yetmezliği ve renal fonksiyon bozuklukları da (serum kreatinin değeri erkeklerde >1.5 mg/dl'den, kadınlarda >1.4 mg/dl'den daha fazla ise) kontrendikasyon oluşturur (113).

#### **2.7.2. TİYAZOLİDİNEĞONLAR**

Bu ilaçlar kas ve karaciğerde insülin sensitivitesini artırmaktadır. Karaciğerde glikoz üretimini azaltırken, kaslarda da glikoz kullanımını artırmaktadır (118-123,125-127).

Pioglitazon (15-45 mg günde bir kez) tek başına veya sülfonilüre, metformin veya insülin ile birlikte kullanılır.

Periferik dokularda insülin rezistansını azaltarak etkinlik gösterirler. Bu ilaçlara insülin 'sensitezer' ismi de verilir. Tiyazolidinedionlar, etkilerini nükleer reseptör olan PPAR'ye (peroxisome proliferator activated reseptör) bağlanarak gösterirler. PPAR'lerin subgrupları  $\alpha$ ,  $\beta/\delta$  ve  $\gamma$ 'dır. PPAR $\alpha$  esas olarak karaciğerde ve daha az oranda ise iskelet ve kalp kasında bulunmaktadır. PPAR $\beta/\delta$  ise bir çok dokuda bulunmasına rağmen insülin direncindeki rolü bilinmemektedir. PPAR $\gamma$ 'nın PPAR $\gamma$ 1 ve  $\gamma$ 2 olmak üzere iki izoformu vardır. PPAR $\gamma$ 1 bir çok dokuda bulunurken  $\gamma$ 2 ise esas olarak adipoz dokuda eksprese olmaktadır. Adipoz doku diğer dokulara göre daha çok PPAR $\gamma$  içerir. Tiyazolidinedionlar, insülin varlığında kas ve yağ dokusunda glukoz uptake'ini, GLUT-1 ve GLUT-4 reseptör

ekspresyonunu, insülin sinyalini, glukojen sentez aktivitesini artırırken serbest yağ asitlerini, trigliserit klerensini, hepatik glukoneogenezisi ve TNF- $\alpha$ 'yı azaltır. Preadipositlerin adipositlere dönüşümünü artırarak adipoz dokuyu yeniden yapılandırır.

PPAR $\gamma$ 'nın konsantrasyonu obezlerin ve diyabetik hastaların iskelet kaslarında artmıştır. Artmış konsantrasyon serum insülin konsantrasyonları ile koreledir. Tiyazolidinedionlar, glikoz transport aktivesini kolaylaştırarak tip2 diyabetli hastalarda iskelet kasının insülin cevabını düzeltirler.

Pioglitazon tip 2 diabetes mellituslu hastalarda açlık plazma glikoz konsantrasyonlarını ve A1c'yi belirgin olarak düşürdüğü yapılan çalışmalarda görülmüştür. Yine bu çalışmalarda pioglitazonun serum total ve LDL kolesterol seviyelerini düşürdüğü saptanmıştır.

Tiyazolidinedionların insülin sülfonilüreler ve metforminle kombine edilerek yapılan çalışmalarda daha etkin olduğu gösterilmiştir. Bu kombinasyonlarda özellikle tiyazolidinedion insülin kombinasyonunda kalp yetmezliği insidansını artırdığına yönelik çalışma sonuçları mevcuttur (124).

### **2.7.2.1. PİOGLİTAZON**

Tiyazolidinedion türevidir. PPAR $\gamma$  yolu ile periferik dokularda insülin sensitivitesini artırır. Pioglitazonun biyoyararlılığı % 83 olup, iyi absorbe olur ve plazma proteinlerine bağlanma oranı >%97'dir. Plazma yarılnama ömrü 5-6 saat olmasına rağmen aktif metabolitleri nedeniyle glikoz düşürücü etkisi 16-23 saat kadar devam edebilir. Hepatik sitokrom P 450 (CYP) 2C8 ve 3A4 ile metabolize edilir ve esas olarak safra yoluyla atılır.(>%55). Günde 15-45 mg dozlarında tek doz olarak ve öğünlerle ilişkisi olmadan kullanılır. Pioglitazon monoterapi olarak tip 2 DM'li hastalarda kullanıldığında plazma glukoz, insülin, C-peptit ve Hba1c 'de anlamlı düşmeler elde edilir. Lipidler üzerine etkileri olarak HDL kolesterolde daha belirgin artma, trigliserit ve serbest yağ asitlerinde daha fazla düşme gözlenirken total kolesterol ve LDL-kolesterolde belirgin değişiklik elde edilmemiştir. Sülfonilüreler, metformin ve insülin ile kombine edilebilir.Yan etkileri azdır. ( kilo alma, ödem, hipoglisemi gibi ). Belirgin hepatotoksisite bildirilmemiş ise de karaciğer enzimleri izlenmelidir.



#### **2.7.2.2. Yan Etkiler**

#### **2.7.2.3. Hepatotoksisite**

Pioglitazon kullanan iki hastada 6 ve 7 ay sonra hepatotoksisite bildirilmiştir. Bu nedenle pioglitazon tedavisi alan hastalara 2 ayda bir serum aminotransferaz seviyelerinin ölçümü tavsiye edilmektedir (118-123,125-131).

#### **2.7.2.4. Kilo alma**

Tiyazolidinedionların hepsi hem doza hem de zamana bağlı olarak ağırlık artışına neden olmakta ve bu durum dirençli olabilmektedir. Kilo alma yeni adipositlerin proliferasyonuna ve yağ depolanmasının redistrüsyonuna bağlıdır (118-123, 125-132).

#### **2.7.2.5. Sıvı birikimi/kalp yetmezliği**

Tiyazolidinedion ile birlikte insülin kullanan hastalarda sıvı retansiyonu meydana gelmektedir. Periferik ödem ve kalp yetmezliğinin kötüleşmesi veya presipite olması hastaların %2-5 kadarında gelişmektedir. Bazı hastalarda pulmoner ödem geliştiği bildirilmiştir. Bu gözlemlere rağmen diabetli ve kalp yetmezlikli hastalarda tiyazolidinedion grubu ilaç kullanımı devam etmektedir. Tiyazolidinedion ile oluşan sıvı retansiyonu diüretiklere relatif olarak rezistandır ve bu rezistansın mekanizması bilinmemektedir. Bir veya daha fazla kalp yetmezliği riski olan hastalarda, asemptomatik ventriküler disfonksiyonu olanlarda ve NYHA klas I veya II kalp yetmezliği olanlarda başlangıç dozu düşük (pioglitazon için 15 mg /g) olmalıdır. Hastalar ödem ve kilo alma için dikkatle takip edilmelidir. Doz ayarlaması tedricen yapılmalıdır. Tiyazolidinedionlar alan hastalarda kilo alma veya ödem gelişirse kalp yetmezliği bulguları dikkatle araştırılmalıdır (133-134).

#### **2.7.2.6. Doz şeması**

Pioglitazonlar; sulfonürelere, metformin ve insülin ile kombine edilir. Günde 15-45 mg dozlarında tek doz olarak ve öğünlerle ilişkisi olmadan kullanılır.

### **2.7.3. DPP-IV inhibitörleri**

DPP-IV inhibitörleri glukoza bağımlı insülinotropik polipeptid (GIP) ve glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) gibi inkretin hormonların inaktivasyonunu önleyerek veya yavaşlatarak tip 2 DM'de düşmüş olan bu hormonların konsantrasyonunu artırarak etkinlik gösterirler. GLP-1 reseptör agonistlerine benzer şekilde özellikle postprandial hiperglisemi ve de açlık plazma glukoz (APG) seviyelerini düşürürler. Yapılan çalışmalarda GİS yan etkilerinin düşük olduğu, fakat iştahı azaltmadığından kilo kaybı sağlamadığı saptanmıştır. Bir çok DPP-IV inhibitörleri ile ilgili çalışmalar devam etmekle birlikte sitagliptin FDA onayı almıştır (135).

#### **2.7.3.1. Sitagliptin**

Tip 2 DM'de hem monoterapi hemde diğer oral antidiyabetik ajanlarla (metformin, glitazonlar gibi) kombine olarak kullanılabilir. Sitagliptin 100 ve 200 mg günlük dozlarda oral olarak verildiğinde APG ve A1c'de belirgin düşme sağlamaktadır. İyi tolere edilmesi ve oral yolla alınabilmesi büyük avantaj sağlamakta ve hipoglisemi riskinde artış görülmemektedir. Sitagliptin ile metformin kombinasyonu A1c'de % 0,7'lik bir düşme sağlayarak alternatif kombinasyon olarak tedaviye girmiştir. Önümüzdeki yıllarda bunların kullanımı ile bilgi birikimi ve deneyimlerin daha da artması ümit edilmektedir (135).

#### **2.7.3.2. Etki mekanizması**

DPP-IV inhibitörü olarak adlandırılan sitagliptin, oral antihiperglisemik bir ajandır. Glisemik kontrolde gözlenen gelişme, aktif inkretin hormonların seviyelerinin artması aracılığıyla olabilmektedir. GLP-1 ve GIP gibi inkretin hormonlar, gün boyunca barsak tarafından salgılanır ve yemek yenmesine yanıt olarak düzeyleri yükselmektedir. İnkretinler glukoz homeostazının fizyolojik olarak düzenlenmesinden sorumlu endojen sistemin bir parçasıdır. Kan glukoz konsantrasyonları normal veya yüksek olduğunda, GLP-1 ve GIP insülin sentezini artırır ve siklik AMP dahil hücre içi sinyalleme yolları aracılığıyla

pankreasdaki beta hücrelerinden insülin salıverilmesi artar. Tip 2 diyabetli hayvan modellerinde, GLP-1 veya DPP-IV inhibitörleri ile tedavinin glukoz beta hücre cevabını geliştirdiği ve insülin biyosentezini ve salıverilmesini uyardığı kanıtlanmıştır. İnsülin seviyeleri daha yüksek olduğunda, dokuya glukoz alımı artar. Ek olarak, GLP-1 pankreas alfa hücrelerinden glukagon salgısını azaltır. Glukagon konsantrasyonlarının azalması ve insülin seviyelerinin yükselmesi ile karaciğerdeki glukoz üretimi azalır ve bunun sonucunda kandaki glukoz seviyeleri düşer. GLP-1 ve GIP'in etkileri glukozla bağımlıdır. Kandaki glukoz konsantrasyonları düşük olduğunda insülin salıverilmesinin uyarılması ve GLP-1 ile glukagon salgısının baskılanması gözlenmez. Glukoz seviyesi normal konsantrasyonların üzerine çıktığında hem GLP-1 hem de GIP, insülin salıverilmesinin uyarımını artırır. GLP-1 ayrıca, hipoglisemiye normal glukagon cevabı oluşumuna zarar vermez. GLP-1 ve GIP'in etkisi DPP-IV enzimi ile sınırlıdır. DPP-IV enzimi, inkretin hormonları hızlı bir şekilde hidrolize ederek inaktif maddeler üretir. Sitagliptin, DPP IV 'ün inkretin hormonları hidrolize etmesini önler, böylece GLP-1 ve GIP'in aktif formlarının plazma konsantrasyonları artar. Artan aktif inkretin seviyeleri ile sitagliptin insülin salıverilmesini artırır ve glukozla bağımlı olarak glukagon seviyelerini düşürür. Hiperglisemisi olan tip 2 diyabet hastalarında, insülindeki bu değişiklikler ve glukagon seviyeleri A1c azalmasına ve açlık ve yemek sonrası glukoz konsantrasyonlarının düşmesine sebep olur. Sitagliptin DPP-IV enziminin yüksek seçiciliği olan ve güçlü bir inhibitördür (135).

### **2.7.3.3. Doz şeması**

Sitagliptin günde tek doz 100 mg olarak uygulanır. Metformin dozu korunmalı ve sitagliptin eş zamanlı olarak verilmelidir.

### **2.7.3.4. Kontrendikasyonları**

Karaciğer yetmezliği (şiddetli karaciğer yetmezliği), böbrek yetmezliği (orta dereceli veya şiddetli böbrek yetmezliği), yaşlılar (75 yaş ve üzeri), gebe ve emziren kadınlar, akut pankreatit, hipersensitivite reaksiyonları

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Hasta Grubu ve Çalışma Protokolü

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Endokrinoloji Polikliniğine başvuran tip 2 diyabetes mellitus'u olan ve sadece metformin ile kan şekeri regülasyonu sağlanamayan hastalar arasından seçilen 30 erkek ,30 kadın olmak üzere toplam 60 hasta sözlü ve yazılı onayları alınarak çalışmaya dahil edildi. Harran Üniversitesi Etik Kurul onayı alındı. Sonra çalışmaya başlandı. Hastalar yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksi (BMI) açısından benzer iki gruba randomize edildi. Randomizasyon sonucunda 15 erkek ve 15 kadın hastadan oluşan toplam 30 kişilik birinci gruba metformin+pioglitazon oral 3 ay boyunca verildi. 15 erkek ve 15 kadın hastayı içeren toplam 30 hastadan oluşan ikinci gruba ise metformin+sitagliptin oral 3 ay verildi. Birinci gruptan 3 erkek ve 2 kadın , İkinci gruptan da 2 kadın ve 3 erkek hasta takipsizlik nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. Çalışma, birinci gruptan 25 hasta (12 erkek ,13 kadın) ve ikinci gruptan da 25 hasta (12 erkek ,13 kadın) olmak üzere toplam 50 hasta (26 kadın, 24 erkek) ile tamamlandı. Ayrıca Tip 1 Diyabetes Mellitus, Karaciğer ve Renal yetmezliği olanlar, Sigara kullanım öyküsü ,Aşırı Obezite (BMI: 40 kg/m<sup>2</sup> ve üzeri), Gebeler ve Emzirenler, 18 yaş altı ve 65 yaş üzeri kişiler çalışma dışı bırakıldı.

Çalışma başlangıcında tüm hastaların başvuru anında ayrıntılı öykü, fizik muayene ile demografik bilgileri alındı. Tüm olguların vücut ağırlığı, boy, kan basıncı ve fizik muayene değerlendirmesi yapıldı. Normal poliklinik değerlendirmesinde rutin uygulanan biyokimyasal ve hormonal değerleri (açlık plazma glukozu, A1c, insülin, c-peptit, tam kan sayımı, lipid profili, üre, kreatinin, elektrolitler,) incelendi. Her hastadan 7'şer cc venöz kan örneği alınıp biyokimya tüpüne konuldu. Venöz kan örnekleri 3500 rpm'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra serumları ayrıldı ve serum örnekleri özel kutulara konularak çalışma zamanına kadar -80 °C'de saklandı. Daha sonra hastalara birinci gruba metformin oral 2x1 tb (Glukofen 1000 mg, Sandoz® İlaç Sanayi) + pioglitazon 15-45 mg oral 1x1 (Piondia 15-45 mg® Sanofi-aventis® İlaç Sanayi) ikinci gruba da metformin oral 2x1 tb (Glukofen 1000 mg, Sandoz® İlaç Sanayi)+Sitagliptin oral 1x1 (Januvia 100 mg, Merck Sharp & Dohme® İlaç Sanayi) verildi. Hastalar aylık takiplere çağrıldı ve her vizitte hastalar ayrıntılı bir fizik muayeneden geçirilip,

ilaç yan etkisi ve istenmeyen olay açısından sorgulandı. Her kontrolde hastanın kas ve karaciğer enzimlerine (AST, ALT, CK) bakıldı. Hastaların tedavi ve takibe uyumunu arttırmak için her kontrolde ilaçları yeniden gözden geçirilip dozları ve kullanım şekilleri hatırlatıldı. Hastaların ilaçları 3 ay boyunca aralıksız kullanmaları sağlandı. 3. ayın sonunda hastalar yeniden çağrılıp gece en az 10 saatlik açlığı takiben sabah 08:00-10:00 saatleri arasında 7'şer cc venöz kan örneği alınıp biyokimya tüplerine konuldu 2. venöz kan örnekleri 3500 rpm'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra serumları ayrıldı ve serum örnekleri çalışma zamanına kadar -80 °C'de saklandı.

### 3.2. Yöntem ve Ölçümler

Total kolesterol, HDL-K, LDL-K ve trigliserid değerleri Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarında, Roche® marka Cobas İntegra 800® otoanalizöründe spektrofotometrik olarak ölçüldü.

Erel yöntemi ile Total Antioksidan Kapasite (TAK) ölçüldü. Bu yöntem tam otomatik olup, güçlü serbest radikallere karşı vücudun total antioksidan kapasitesini ölçen bir metoddur. Bu ölçüm yönteminde 2,2' azinobis (3- ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid) radikali (ABTS radikali) kullanılmaktadır. ABTS radikali, antioksidan konsantrasyonuna ve antioksidan kapasiteye göre mavi ve yeşil rengini kaybetmektedir. Bu renk değişikliği, absorbans değeri 660 nm'de ölçülerek değerlendirme yapılmaktadır. Bu ölçüm yönteminin prensibi hidrojen peroksit varlığında ABTS molekülünün ABTS<sup>+</sup> molekülüne okside olması ilkesine dayanmaktadır. 30 mmol/L asetat tamponu ve pH:3.6'da koyu yeşil renkte olan radikalın, asetat tamponu 0.4 mmol/L ve pH:5.8 olduğunda rengi açılmaktadır. Renk değişimi ile örnek içerisindeki antioksidan miktarı arasında ters korelasyon bulunmaktadır. Reaksiyon hızı standart yöntem olan Trolox ile kalibre edilmekte olup, ölçüm değeri Trolox equivalent/L cinsinden verilmektedir (136).

Erel tarafından geliştirilen tam otomatik kolorimetrik bir yöntem ile Total Oksidan Seviye (TOS) ölçüldü. Reaktif 1, 140 mM'lık NaCl çözeltisi içerisine 25 mM H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> çözülerek ana solüsyon hazırlanır. Ana solüsyonda önce % 10 oranında gliserol çözülüp daha

sonra total volümde 250 µM Xlenol orange çözülerek hazırlanır. Reaktif 2, ana solüsyon içerisinde önce 10 mM o-Dianisidine dihydrochloride çözülüp sonra 5 mM amonyom ferröz sülfat çözülerek reaktif hazırlanır. Örnekte bulunan oksidanlar ferröz iyon-o-dianisidine kompleksini ferrik iyonla oksitlerler. Ortamda bulunan gliserol bu reaksiyonu hızlandırarak yaklaşık üç katına çıkarmaktadır. Ferrik iyonlar asidik ortamda xylenol orange ile renkli bir kompleks oluştururlar. Örnekte bulunan oksidanların miktarıyla ilişkili olan rengin şiddeti spektrofotometrik olarak ölçülmektedir (137).

Birim; µmol H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Eqv. / L

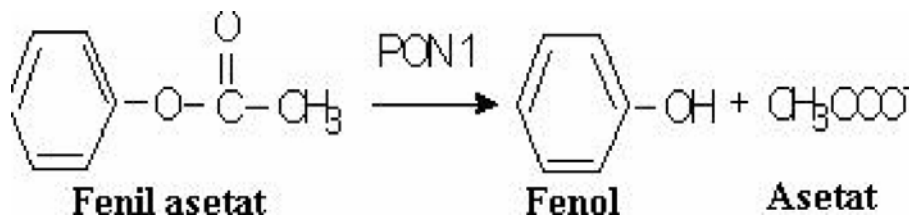
Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) ise, Total Oksidatif Seviye (TOS)/Total Antioksidan Kapasite (TAK) şeklinde bölünerek Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) hesaplandı.

$$OSİ = TOS/ TAK [AU (Arbitrary Unit)]$$

Arilesteraz aktivitesi, Furlong (138,139) ve Mackness' in (140) metodları kullanılarak ölçüldü. Arilesteraz'ın katalizlediği reaksiyon aşağıda şekil 3.'de görüldüğü gibidir.

Arilesteraz aktivitesi ölçümleri için ise 2 mM CaCl<sub>2</sub> ihtiva eden 100 mM Tris-HCl; pH=8 tamponu kullanılarak; substrat olarak paraokson yerine son konsantrasyonu 13 mM olacak şekilde fenilasetat ilave edilmiştir ve arilesteraz'ın enzimatik hidrolizi sonucu oluşan fenol 270 nm de Techcomp 8500 11 uv/vis spektrofotometresinde ölçülmüştür. Paraoksonaz aktivitesi için 1 ünite, 1 mikromol p-nitrofenol/ml serum/dk; arilesteraz aktivitesi için 1Unite, 1 mikromol fenol/ml serum/dk. olarak tanımlanmıştır.

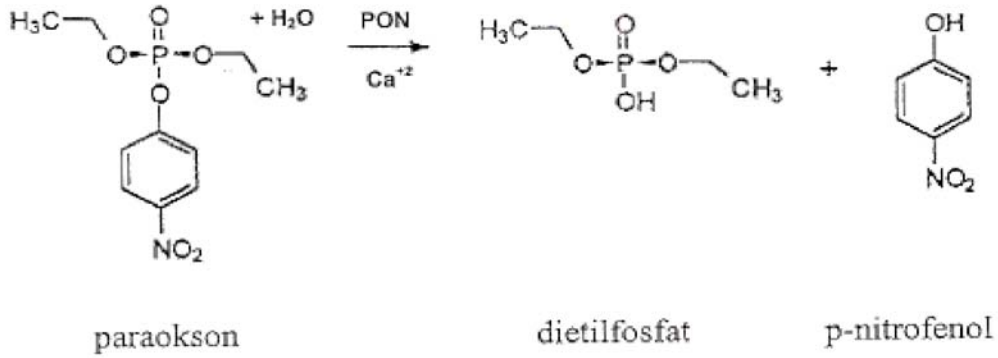
Birim; U/L



**Şekil 2: Fenilasetat kullanarak arilesteraz aktivitesinin tayini**

Birim; µmol/L

Paraoksonaz aktivitesi, Furlong (138,139) ve Mackness' in (140) metodları kullanılarak ölçüldü. Paraoksonaz'ın katalizlediği reaksiyon aşağıda Şekil 2.'de görüldüğü gibidir;  
Arildialkil fosfat+H<sub>2</sub>O → Dialkil fosfat+aril alkol



### Şekil 3: Paraokson kullanarak paraoksonaz aktivitesinin tayini

Paraoksonaz enzim aktivitesi ölçümünde substrat olarak paraokson (0,0- diethy -0-p-nitropheny phosphate), arilesteraz ölçümünde ise substrat olarak fenil asetat kullanılmıştır. Paraoksonaz aktivite ölçümünde 5 mM CaCl<sub>2</sub> ve 7 mM paraokson ihtiva eden pH=8 olan 100 mM Tris-HCl tamponu kullanılarak; Paraoksonaz'ın enzimatik hidrolizi sonucu oluşan p-nitrofenol'ün 412 nm deki oluşumu ölçülerek, paraoksonaz aktiviteleri incelenmiştir.

Lipid hidroperoksit (LOOH) ölçümü ise Khelifa arab ve arkadaşları tarafından geliştirilen metod ile çalışıldı. Bu metod, asidik ortamda lipid hidroperoksitlerin ferröz iyonlarını ferrik iyonlarına dönüştürmesi ve ferrik iyonların Xylenol orange ile 560 nm' de renk oluşturması ilkesine dayanır (141). Birim; U/L

### 3.3. İstatistik

Veriler Windows ile uyumlu SPSS® 15.0 programı kullanılarak değerlendirildi. Başlangıç ve bitiş parametreleri arasındaki homojen dağılım gösteren ve göstermeyen değerler için sırasıyla Paired T Test ve Wilcoxon Testleri, iki grup arasındaki farklılıkları sırasıyla Independent T Test ve Mann-Whitney U Test ile; iki grup arasındaki kategorik parametrelerdeki değişim ki-kare testi ile karşılaştırıldı.

Çalışmamızda kullanılan parametrelerin birbirleri ile ilişkilerine ve ilişkinin yönüne bakmak için Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Sonuçlar ortalama±standard deviasyon olarak belirtildi ve  $p<0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



## 4. BULGULAR

Çalışmayı tamamlayan tip 2 diyabetli 50 hasta değerlendirmeye alındı. Metformin+Pioglitazon grubunda (Grup 1) (n=25) hastaların yaş ortalaması  $53.2\pm 5.9$  Metformin+Sitagliptin grubunda (Grup 2) (n=25) hastaların yaş ortalaması ise  $52.6\pm 6.7$  idi. Başlangıç BKİ değerleri grup 1’de  $30.1\pm 3.44$ , grup 2’de  $29.01\pm 3.4$  idi. Cinsiyet olarak grup 1’de 13 kadın (%52) ve 12 erkek (%48) hasta, grup 2’de ise 13 kadın (%52) ve 12 erkek (%48) hasta vardı.

Çalışmaya alınan iki grup arasında yaş, diyabet süresi, sistolik kan basıncı (SKB), diastolik kan basıncı (DKB), beden kitle indeksi (BKİ), vücut ağırlığı (VA), insülin, C-peptit, A1c, açlık plazma glukozu (APG), hemoglobin, üre, kreatinin, TG, T.Kolesterol, HDL-K, LDL-K, TAK, TOS, OSİ, ARE, PON1, ve LOOH değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Her iki grubun tedavi öncesi demografik ve laboratuvar özellikleri Tablo 4’de gösterilmiştir.

**Tablo 4. Grupların tedavi öncesi demografik ve laboratuvar özellikleri**

Parametre	Metformin+ Pioglitazon Grubu (Grup 1)	Metformin+Sitagliptin Grubu (Grup 2)	p değeri
Hasta yaşı	$53.2\pm 5.9$	$52.6\pm 6.7$	AD
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	13/12	13/12	AD
Diyabet süresi (yıl)	$4.6\pm 2.2$	$4.4\pm 2.3$	AD
BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	$30.1\pm 3.44$	$29.0\pm 3.41$	AD
VA (kg)	$81.1\pm 8.0$	$79.28\pm 8.58$	AD
SKB (mmHg)	$121.2\pm 9.9$	$120.6\pm 9.9$	AD
DKB (mmHg)	$75.4\pm 6.1$	$73.2\pm 7.2$	AD
Üre (mg/dl)	$30.6\pm 9.8$	$30.0\pm 8.0$	AD
Kreatinin(mg/dl)	$0.73\pm 0.12$	$0.77\pm 0.20$	AD
Hemoglobin (gr/dl)	$13.6\pm 1.2$	$13.1\pm 1.9$	AD

**Tablo 4. Grupların tedavi öncesi demografik ve laboratuvar özellikleri (devamı)**

Parametre	Metformin+ Pioglitazon Grubu (Grup 1)	Metformin+Sitagliptin Grubu (Grup 2)	p değeri
APG (mg/dl)	201.4±47.8	186.5±53.4	AD
A1c (%)	9.1±0.9	9.1±1.4	AD
İnsülin (µIU/mL)	11.8±4.5	11.3±5.4	AD
C-peptit (ng/mL)	3.2±1.02	2.87±1.00	AD
TG (mg/dl)	165.6±40.1	198.8±80.8	AD
T.Kolesterol (mg/dl)	185.2±29.2	181.2±40.2	AD
LDL-K (mg/dl)	109.2±30.9	101.2±34.3	AD
HDL-K (mg/dl)	39.4±9.3	37.9±7.1	AD
TAK (mmol troloxEqv./L)	0.59±0.08	0.56±0.08	AD
TOS (µmol H2O2 Eq/L)	15.69±3.24	15.6±3.35	AD
ARE (U/L)	90.6±17.6	92.4±13.9	AD
PON1 (U/L)	196.2±28.6	180.5±21.1	AD
OSİ (AU)	2.70±0.74	2.79±0.63	AD
LOOH (µmol/L)	10.0±2.3	10.97±2.27	AD

AD: Anlamlı Değil, APG: Açlık Plazma Glukozu, A1c: Glikozile Hemogloblin, BKİ: Beden Kitle İndeksi, VA: Vücut Ağırlığı, DKB: Diastolik Kan Basıncı, SKB: Sistolik Kan Basıncı, TAK: Total Antioksidan Kapasite, TOS: Total Oksidan seviye, OSİ: Oksidatif Stres İndeksi, ARE: Arilesteraz, PON1: Paraoksonaz, LOOH: Lipit Hidroperoksit

Her iki grubun tedavi öncesi (TÖ) ve sonrası (TS) laboratuvar değerleri değerlendirildiğinde, Grup 1’de APG, A1c, TG, T.kolesterol, LDL-K, HDL-K, BKİ, vücut ağırlığı, TAK, TOS, OSİ, ARE, PON1 ve LOOH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (tablo 5).

Grup 2’de ise APG, A1c, TG, HDL-K, TAK, TOS, OSI, ARE, PON1 ve LOOH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (Tablo 6). T.Kolesterol, LDL-K, BKİ ve vücut ağırlığı değerleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (Tablo 6).

Her iki grubun tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar değerleri ve p değeri Tablo 5 ve 6’da gösterilmiştir.

**Tablo 5. Grup 1 (metformin+pioglitazon) tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar değerleri**

Parametre	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p değeri
APG (mg/dl)	201.4±47.8	143.4±30.0	<0.001
A1c (%)	9.1±1.0	7.6±0.8	<0.001
TG (mg/dl)	165.6±40.1	133.4±40.3	<0.001
T.Kolesterol (mg/dl)	185.2±29.2	153.6±25.7	<0.001
LDL-K (mg/dl)	109.2±30.9	86.8±18.1	<0.001
HDL-K (mg/dl)	39.4±9.3	42.6±7.4	0.007
BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	30.1±3.44	30.3±3.57	0.019
VA (kg)	81.1±8.0	81.6±7.7	0.022
TAK (mmol troloxEqv./L)	0.59±0.08	0.70±0.14	0.002
TOS (µmol H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Eq/L)	15.69±3.2	12.0±1.7	<0.001
ARE (U/L)	90.6±17.6	78.3±18.6	0.021
PON1 (U/L)	196.2±28.6	168.6±25.4	0.001
OSİ (AU)	2.70±0.74	1.75±0.35	<0.001
LOOH (µmol/L)	10.0±2.3	8.0±1.5	0.001

AD: Anlamlı Değil, APG: Açlık Plazma Glukozu, A1c: Glikolize Hemoglobin, BKİ: Beden Kitle İndeksi, VA: Vücut Ağırlığı, VA: Vücut Ağırlığı, TAK: Total Antioksidan Kapasite, TOS: Total Oksidan seviye, OSİ: Oksidatif Stres İndeksi, ARE: Arilesteraz , PON1: Paraoksonaz, LOOH: Lipit Hidroperoksit

**Tablo 6. Grup 2 (metformin+sitagliptin) tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar değerleri**

Parametre	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p değeri
APG (mg/dl)	186.5±53.4	143.1±36.6	0.001
A1c(%)	9.1±1.4	8.09±1.3	<0.001
TG (mg/dl)	198.8±80.8	162.7±57.3	0.016
T.Kolesterol (mg/dl)	181.2±40.2	183.9±34.1	AD
LDL-K (mg/dl)	101.2±34.3	108.6±27.8	AD
HDL-K (mg/dl)	37.9±7.1	42.8±7.9	0.001
BKI (kg/m <sup>2</sup> )	29.01±3.4	28.93±3.4	AD
VA (kg)	79.2±8.58	79.1±8.58	AD
TAK (mmol troloxEqv./L)	0.56±0.08	0.66±0.11	0.002
TOS (µmol H2O2 Eq/L)	15.6±3.35	11.98±1.93	0.001
OSİ (AU)	2.79±0.71	1.85±0.37	<0.001
ARE (U/L)	92.4±13.9	81.3±12.3	0.023
PON1 (U/L)	180.5±21.1	166.8±23.6	0.036
LOOH (µmol/L)	10.97±2.27	8.31±1.3	<0.001

AD: Anlamlı Değil, APG: Açlık Plazma Glukozu, A1c: Glikolize Hemoglobin, BKİ: Beden Kitle İndeksi, VA: Vücut Ağırlığı, TAK: Total Antioksidan Kapasite, TOS: Total Oksidan Seviye, OSİ: Oksidatif Stres İndeksi, PON1: Paraoksonaz, ARE: Arilesteraz, LOOH: Lipit Hidroperoksit

Her iki grupta tedavi sonrası değişim yüzde değişim olarak hesaplandı. Grup 1’de APG %24.6, A1c %16, TG %18, T.kolesterol %16, LDL-K %16.5, TOS %20.6, OSİ %30.6, PON1 %10.7, ARE %8,7, LOOH %15.7 oranında azalırken, VA %0.7, BKİ %0.7, HDL-K %10.5, TAK %21.5 oranında arttı. Grup 2’de ise APG %7.0, %A1c %10.8, BKİ %0.27, VA %0.19, TG %13.7, TOS %16.6, OSİ %27.8, ARE %9.7, PON1 %6.5, LOOH %20.8 oranında azalırken; HDL-K %14.2, LDL-K %19.7, T.kolesterol %4.9, TAK %18.6 oranında arttı.

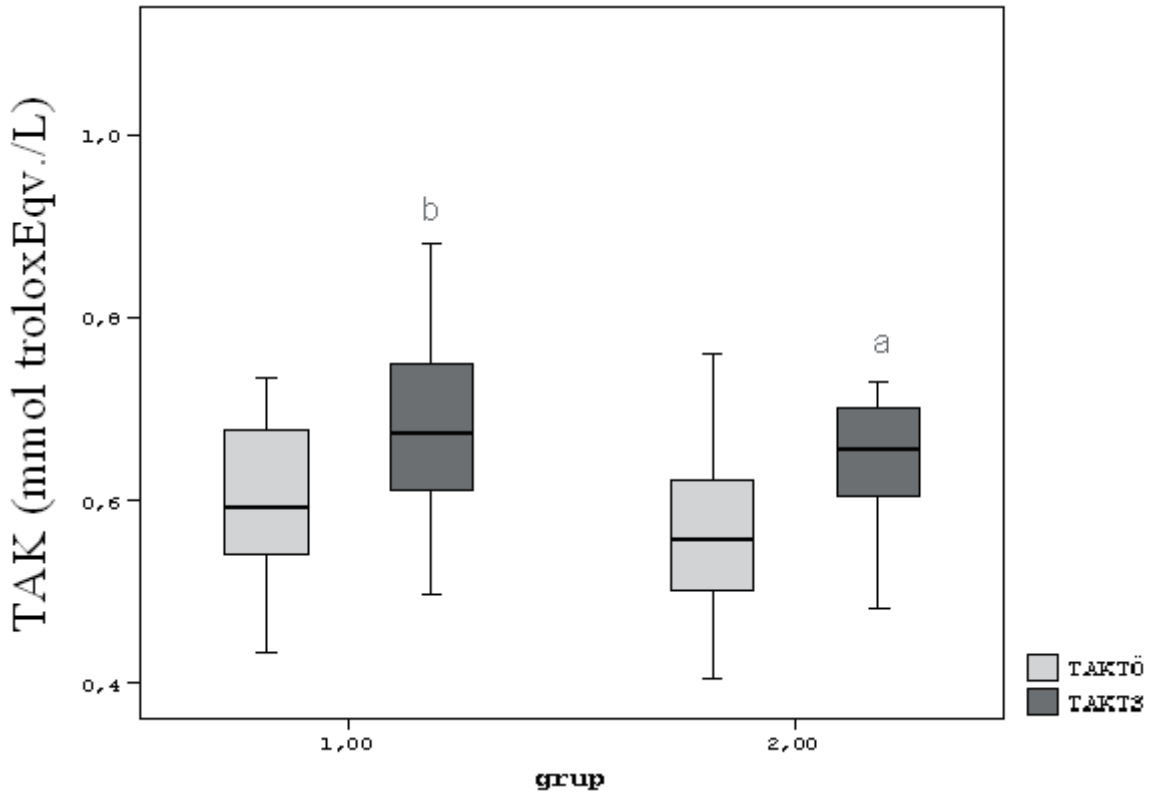
Her iki grubun yüzde değişimleri karşılaştırıldığında grup 1’de BKI, VA, HDL-K ve TAK değerlerinde artış olduğu, APG, A1c, TG, T.kolesterol, LDL-K, TOS, OSİ, ARE, PON ve LOOH değerlerinde azalma olduğu görülürken, grup 2’de ise T.kolesterol, LDL-K, HDL-K, TAK değerlerinde artma, APG, A1c, VA, BKI, TG, OSİ, TOS, ARE, PON ve LOOH değerlerinde azalma görüldü. APG, A1c, BKI, vücut ağırlığı, T.kolesterol, LDL-K yüzde değişimleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü (sırasıyla p=0.044, p=0.043, p=0.013, p=0.021, p=0.001, p=0.007). Her iki grubun tedavi sonrası değerlerinin Yüzde (%) değişimlerinin karşılaştırılması tablo 7’de gösterilmiştir.

**Tablo 7. Grup 1 (metformin+pioglitazon) ve Grup 2 (metformin+sitagliptin) hastalarında tedavi sonrası değerlerdeki yüzde (%) değişimlerin karşılaştırılması**

Parametre	Grup 1(%)	Grup 2(%)	p değeri
APG (mg/dl)	-24.6± 19.6	-7.0 ± 37.3	0.044
A1c (%)	-16.2 ± 7.34	-10.8 ± 10.8	0.043
TG (mg/dl)	-18.1± 20.2	-13.7 ± 32.6	AD
T.Kolesterol (mg/dl)	-15.9± 13.6	4.94 ± 26.3	0.001
LDL-K (mg/dl)	-16.5 ± 20.8	19.7 ± 54.6	0.007
HDL-K (mg/dl)	10.5 ± 17.0	14.2± 17.4	AD
BKI (kg/m <sup>2</sup> )	0.7 ± 1.4	-0.27 ± 0.96	0.013
VA(kg)	0.7 ± 1.3	-0.19 ± 0.91	0.021
TAK (mmol troloxEqv./L)	21.5 ± 33.0	18.6 ± 26.1	AD
TOS (mmol troloxEqv./L)	-20.6 ± 16.2	-16.6 ± 32.2	AD
OSİ (AU)	-30.6 ± 22.1	-27.8 ± 29.8	AD
ARE (U/L)	-8.75 ± 32.3	-9.7 ± 20.0	AD
PON1 (U/L)	-10.7 ± 24.1	-6.5 ± 15.8	AD
LOOH (µmol/L)	-15.74 ± 23.09	-20.80 ± 22.09	AD

AD: Anlamlı Değil, APG: Açlık Plazma Glukozu, A1c: Glikolize Hemoglobin, BKI: Beden Kitle İndeksi, VA: Vücut Ağırlığı, TAK: Total Antioksidan Kapasite, TOS: Total Oksidan Seviye, OSİ: Oksidatif Stres İndeksi, PON1: Paraoksonaz, ARE: Arilesteraz, LOOH: Lipit Hidroperoksit

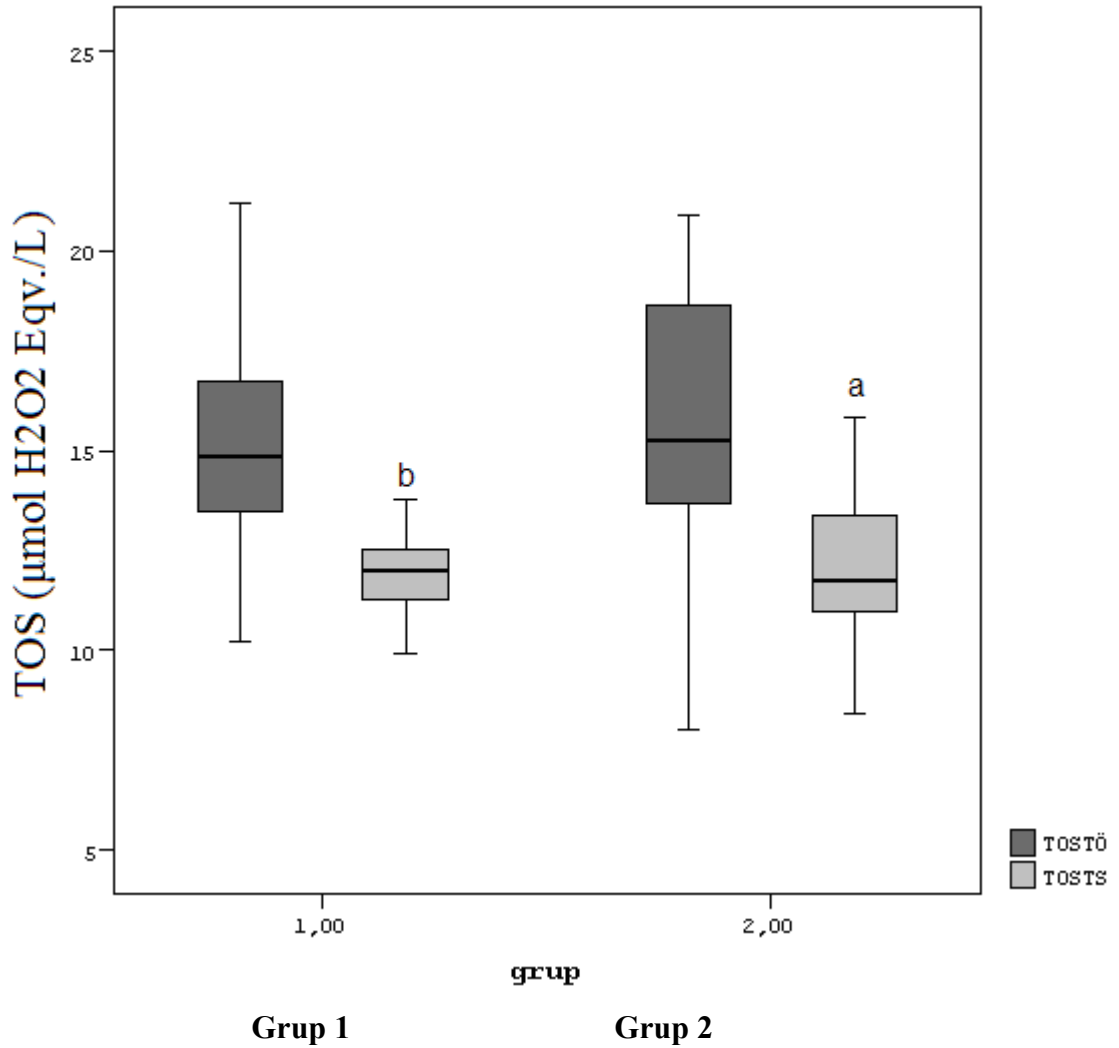
TAK'ın tedavi öncesi Grup 1'de ortalama değeri  $0.59 \pm 0.08$  mmol troloxEqv./L iken tedavi sonrasında  $0.70 \pm 0.14$  mmol troloxEqv./L'ye yükseldiği görüldü. Bu artış istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p=0.002$ , Tablo 5). TAK'ın tedavi öncesi Grup 2'de ortalama değeri  $0.56 \pm 0.08$  mmol troloxEqv./L iken tedavi sonrasında  $0.66 \pm 0.11$  mmol troloxEqv./L'ye yükseldiği görüldü. Bu artış istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p=0.002$ , Tablo 6). Her iki grubun tedavi öncesi ve tedavi sonrası TAK değerleri Şekil 4'de gösterilmiştir.



Şekil 4. Her iki grubun tedavi öncesi ve sonrası TAK değerleri

- a :  $p=0.002$ , tedavi öncesine göre  
b :  $p=0.002$ , tedavi öncesine göre

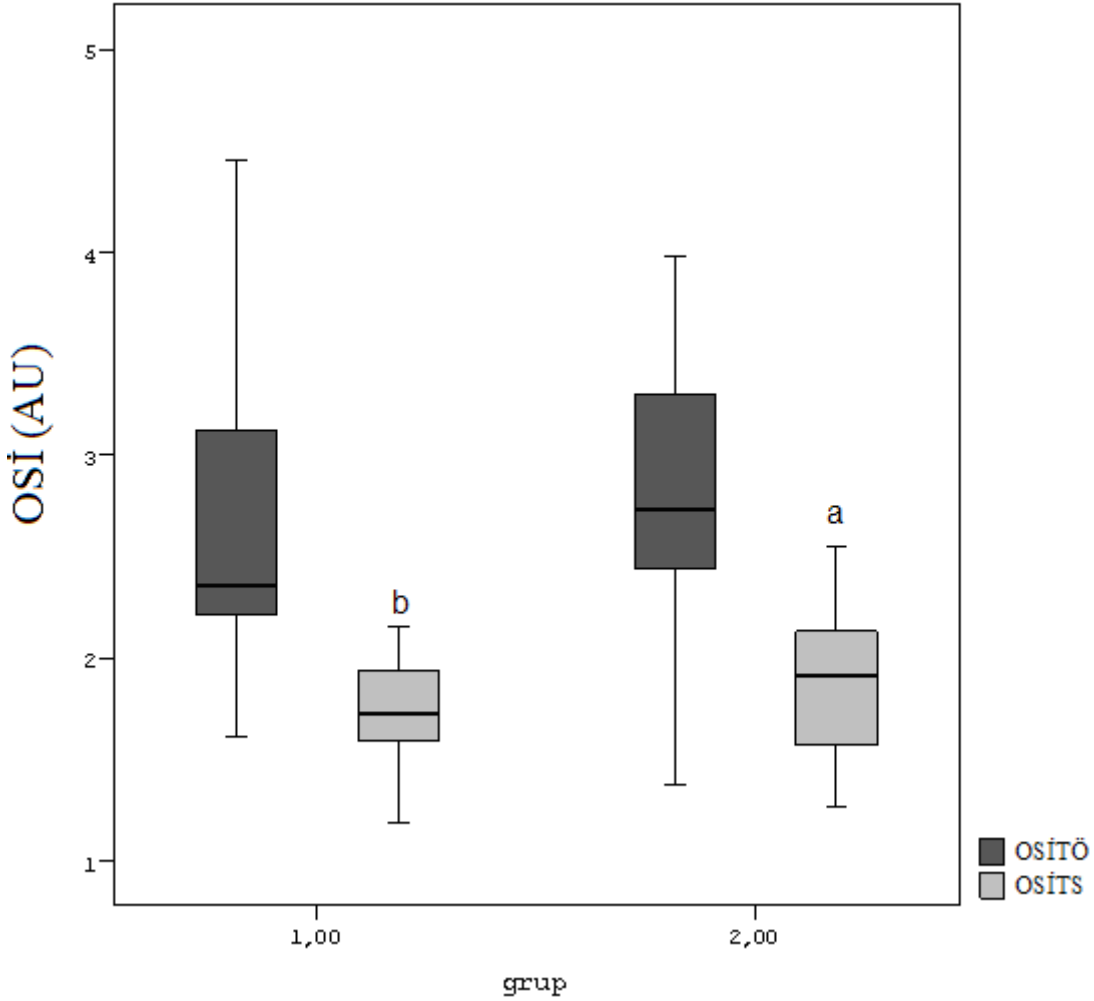
TOS'un tedavi öncesi Grup 1'de ortalama değeri  $15.6 \pm 3.2$   $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$  Eqv./L'iken tedavi sonrasında  $12.0 \pm 1.7$   $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$  Eqv./L'ye düştüğü görüldü. Bu düşüş istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı idi ( $p < 0.001$ , Tablo 5). TOS'un tedavi öncesi Grup 2'de ortalama değeri  $15.6 \pm 3.35$   $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$  Eqv./L' iken tedavi sonrasında  $11.98 \pm 1.93$   $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$  Eqv./L'ye düştüğü görüldü. Bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p = 0.001$ , Tablo 6). Her iki grubun tedavi öncesi ve tedavi sonrası TOS düşüşü Şekil 5'da gösterilmiştir.



Şekil 5. Her iki grubun tedavi öncesi ve sonrası TOS değerleri

- a  
:  $p < 0.001$ , tedavi öncesine göre
- b  
:  $p = 0.001$ , tedavi öncesine göre

OSİ'nin tedavi öncesi Grup 1'de ortalama değeri  $2.70 \pm 0.74$  iken tedavi sonrasında  $1.75 \pm 0.35$ 'e düştüğü görüldü. Bu düşüş istatistiksel olarak ileri derecede anlamlıydı ( $p < 0.001$ , Tablo 5). OSİ'nin tedavi öncesi Grup 2'de ortalama değeri  $2.79 \pm 0.71$  iken tedavi sonrasında  $1.85 \pm 0.37$ 'e düştüğü görüldü. Bu düşüş istatistiksel olarak ileri derecede anlamlıydı ( $p < 0.001$ , Tablo 6). Her iki grubun tedavi öncesi ve tedavi sonrası OSİ'nin düşüşü Şekil 6'da gösterilmiştir.

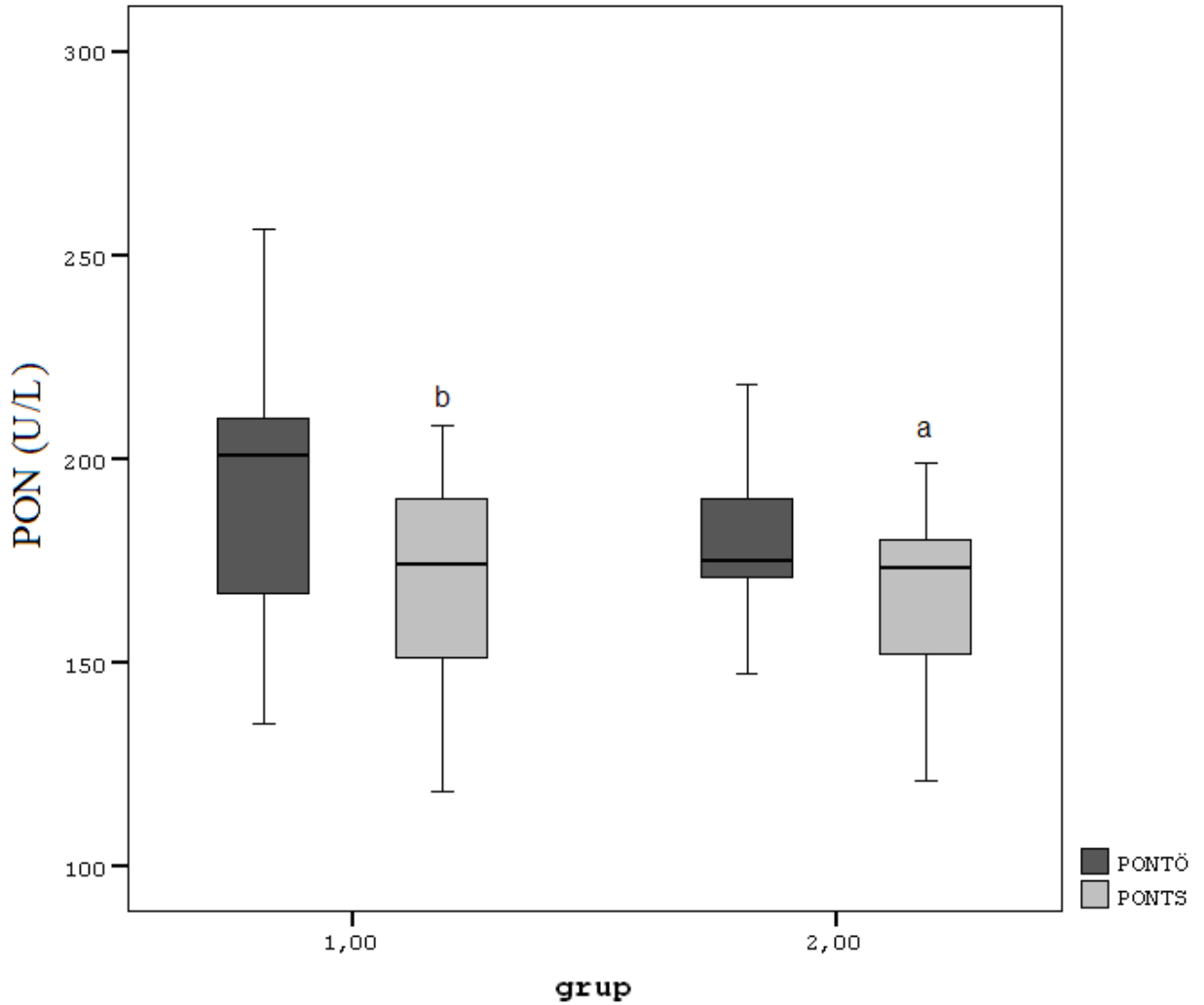


**Şekil 6. Her iki grubun tedavi öncesi ve sonrası OSİ değerleri**

- a :  $p < 0.001$ , tedavi öncesine göre  
b :  $p < 0.001$ , tedavi öncesine göre



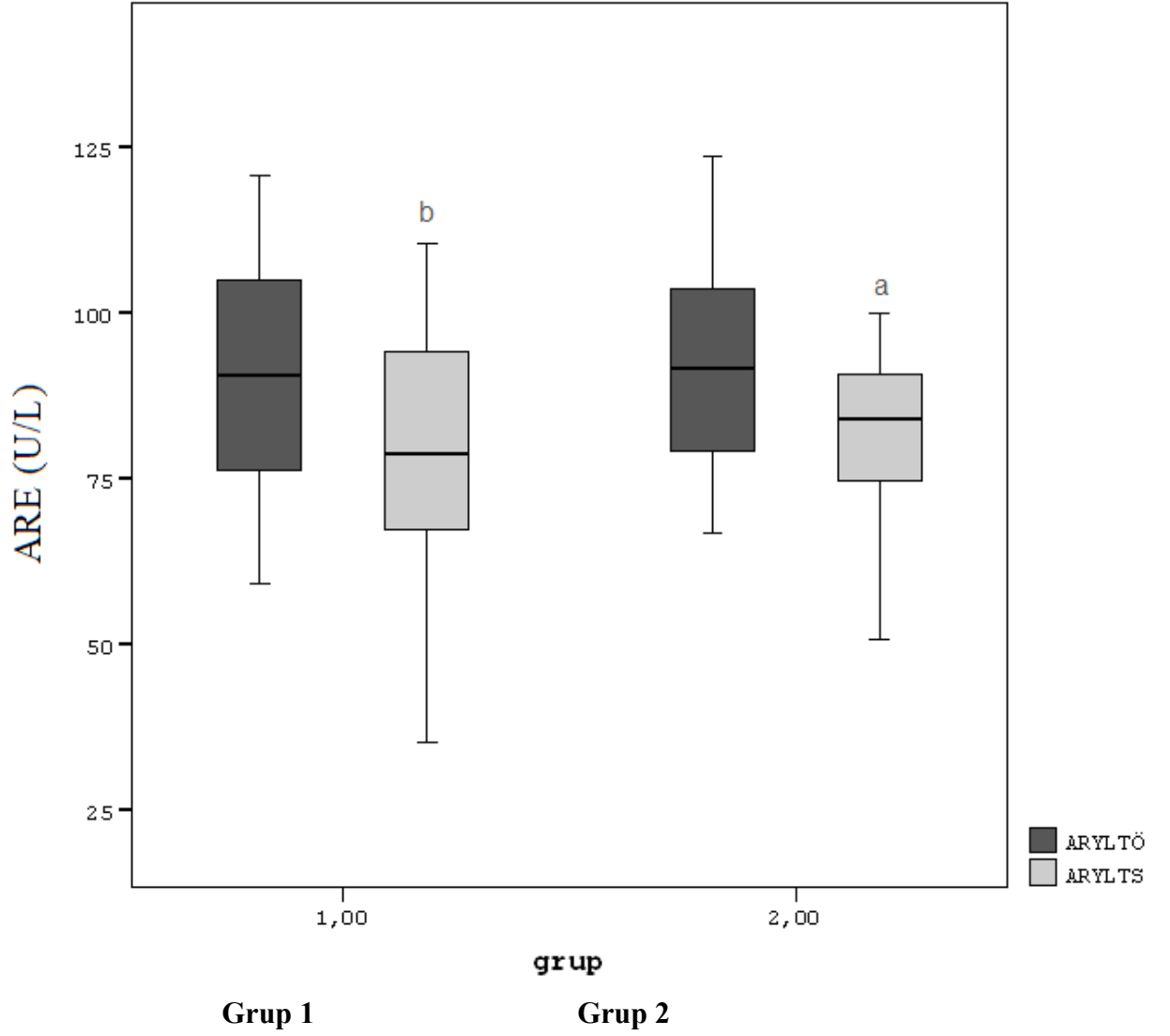
PON1'in tedavi öncesi Grup 1'de ortalama değeri  $196.2 \pm 28.6$  U/L iken tedavi sonrasında  $168.6 \pm 25.4$  U/L'ye düştüğü görüldü. Bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p=0.001$ , Tablo 5). PON1'in tedavi öncesi Grup 2'de ortalama değeri  $180.5 \pm 21.1$  U/L iken tedavi sonrasında  $166.8 \pm 23.6$  U/L'ye düştüğü görüldü. Bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p=0.036$ , Tablo 6). Her iki grubun tedavi öncesi ve tedavi sonrası PON1 düşüşü Şekil 7'de gösterilmiştir.



**Şekil 7. Her iki grubun tedavi öncesi ve sonrası PON1 değerleri**

- a :  $p=0.001$ , tedavi öncesine göre  
b :  $p=0.036$ , tedavi öncesine göre

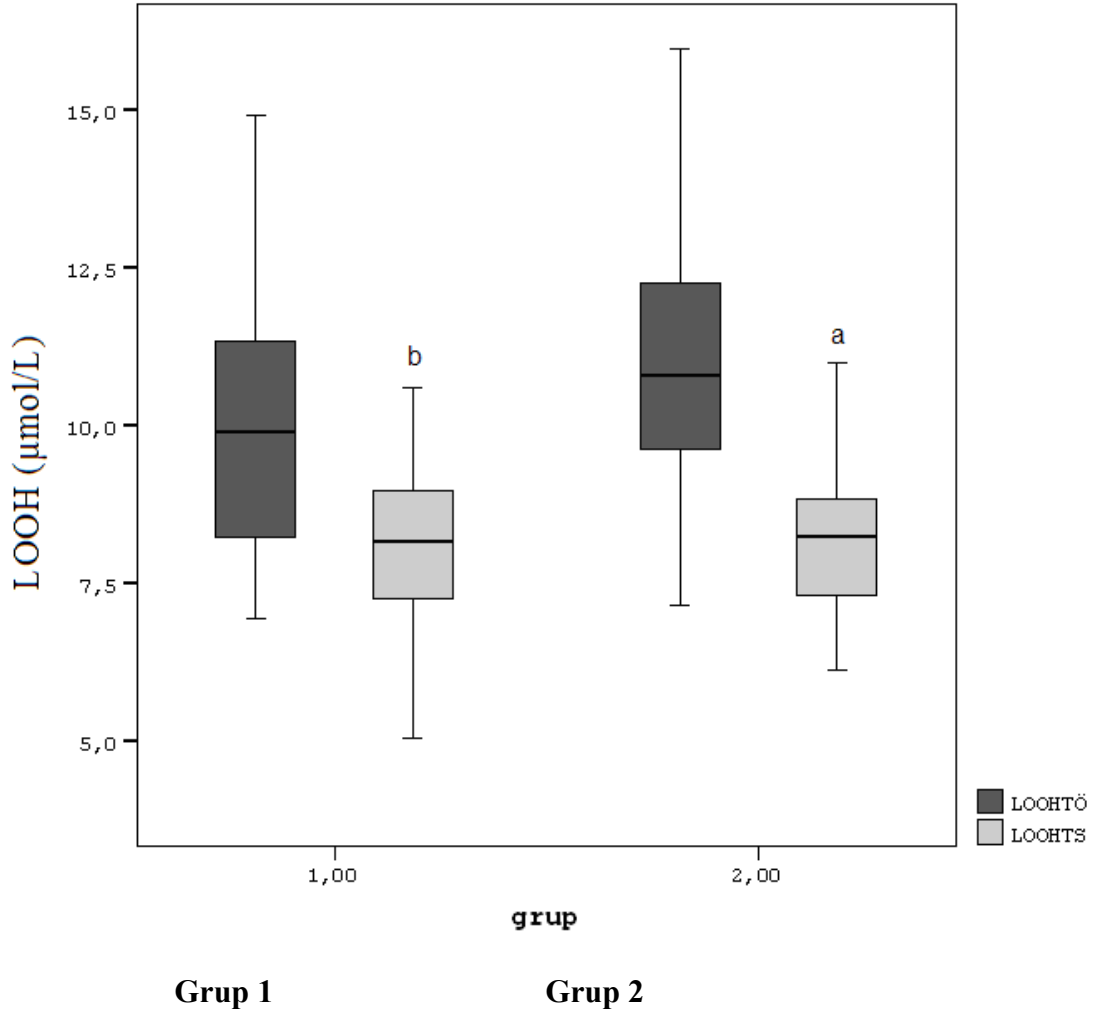
ARE'nin tedavi öncesi grup 1'de ortalama değeri  $90.6 \pm 17.6$  U/L iken tedavi sonrasında  $78.3 \pm 18.6$  U/L'e düştüğü görüldü. Bu düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0.021$ , Tablo 5). ARE'nin tedavi öncesi grup 2'de ortalama değeri  $92.4 \pm 13.9$  U/L iken tedavi sonrasında  $81.3 \pm 12.3$  U/L'e düştüğü görüldü. Bu düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı. ( $p=0.023$ , Tablo 6). Her iki grubun tedavi öncesi ve tedavi sonrası ARE düşüşü Şekil 8'de gösterilmiştir.



Şekil 8. Her iki grubun tedavi öncesi ve sonrası ARE değerleri

a  
:  $p=0.021$ , tedavi öncesine göre  
b  
:  $p=0.023$ , tedavi öncesine göre

LOOH'un tedavi öncesi grup 1'de ortalama değeri  $10.0 \pm 2.3$   $\mu\text{mol/L}$  iken tedavi sonrasında  $8.0 \pm 1.5$   $\mu\text{mol/L}$ 'e düştüğü görüldü. Bu düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı. ( $p=0.001$ , Tablo 5). LOOH'un tedavi öncesi grup 2'de ortalama değeri  $10.97 \pm 2.27$   $\mu\text{mol/L}$  iken tedavi sonrasında  $8.31 \pm 1.3$   $\mu\text{mol/L}$ 'e düştüğü görüldü. Bu düşüş istatistiksel olarak ileri derecede anlamlıydı ( $p<0.001$ , Tablo 6). Her iki grubun tedavi öncesi ve tedavi sonrası LOOH düşüşü Şekil 9'da gösterilmiştir.



Şekil 9. Her iki grubun tedavi öncesi ve sonrası LOOH değerleri

- a :  $p=0.001$ , tedavi öncesine göre  
b :  $p<0.001$ , tedavi öncesine göre

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışma da, Tip 2 DM hastalarında sadece metformin ile kan şekeri regülasyonu sağlanamayan 50 hasta iki gruba ayrıldı. Birinci gruba Metformin+Pioglitazon, ikinci gruba ise Metformin+Sitagliptin verildi. Tip 2 DM hastalığının tedavisinde metformine eklenen inkretin sistemini hedef alan ilaçlardan DPP-IV inhibitörü olan sitagliptin, oldukça yeni olması nedeniyle çalışmamıza dahil edildi ve daha önceden kullanımda olan tiyazolidinedion türevi olan pioglitazon ile karşılaştırıldı. 3 aylık takip süresi sonunda, her iki gruptaki hastalardan, çalışma başında ve sonunda elde edilen, TAK, TOS, OSİ, paraoksonaz/arilesteraz (PON1) ve LOOH parametreleri üzerine etkilerini karşılaştırdık.

Oksidatif stres artışı pek çok hastalığın patogeneğinde rol oynar. Bu hastalıklardan biri de diyabetes mellitusdur. Tip 2 DM, tüm dünyada epidemik boyutlara varan yaygın bir halk sağlığı problemidir ve çoğunlukla vasküler komplikasyonları nedeniyle morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden biridir. Kalıtsal ve çevresel etkenler, karşılıklı olarak birbirleriyle etkileşerek, diyabetle ilişkili vasküler komplikasyonların gelişimini ve seyrini etkileyebilir. Tip 2 diyabetes mellituslu hastalarda sık görülen ateroskleroz ve diyabetin diğer komplikasyonlarının temelinde, vasküler hasar yatmaktadır. İnsülin direnci ve endotel disfonksiyonu, vasküler hasar oluşumuna katkıda bulunmaktadır. Endotel disfonksiyonunun temelinde ise, pek çok moleküler mekanizmaları farklı noktalardan etkileyen ya da birçok hücrel sinyalizasyon yollarının kavşağında yer aldığına inanılan oksidan/antioksidan durumun kritik rol oynadığı düşünülmektedir. Bu düşünceden hareketle, yeni kullanıma giren oral antidiyabetik ilaçların oksidatif/antioksidatif denge üzerindeki etkinlik farklılıklarını araştırmayı amaçladık.

Diyabetes Mellitus, kronik, metabolik bir bozukluk olduğu kadar aynı zamanda artmış bir oksidatif stres durumudur. Diyabetteki artmış serbest radikaller, proteinler, nükleik asitler ve lipidlerle etkileşerek membran bütünlüğünün bozulmasına, proteinlerde yapısal ve fonksiyonel değişikliklere yol açar. Serbest radikal ve nonradikal gruptaki reaktif oksidan maddeler vücuttaki metabolik reaksiyonların ürünüdür. Bu maddeler arasında süperoksit oksijen radikali (O<sub>2</sub><sup>-</sup>), hidroksil radikali (OH<sup>-</sup>), hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) ve lipid peroksitler

gibi reaktif oksijen türevleri (ROT) ile peroksinitrit (ONOO-) gibi reaktif nitrojen oksit türevleri (RNOT) yer alır. Normalde oksidanlarla antioksidanlar belirli bir denge halindedir. ROT ve RNOT'nin aşırı üretimi veya antioksidan aktivitenin azalması durumunda oksidatif stres oluşur. Bu dengenin oksidanlar lehine kayması halinde kaymanın derecesine göre oksidatif stres hafif, orta veya şiddetli olabilir. Organizma bu zararlı radikallerin etkisine karşı koyabilmek için enzimatik ve nonenzimatik antioksidan defans sistemlerine sahiptir. Serbest radikaller ve antioksidanlar arasındaki dengenin serbest radikaller lehine bozulması ile ortaya çıkan oksidatif stresin diyabetin makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlarına neden olduğu düşünülmektedir (142,143,144).

Diyabet ve komplikasyonlarının patogeneğinde rol oynayan artmış oksidatif stresin kaynağı olarak; kronik hiperglisemiye sekonder glukozun otooksidasyonu, sorbitol yolunun aktivitesi ve bu yolda NADPH tüketimi, proteinlerin progresif glikasyonu ve sonunda AGE oluşumu, hipergliseminin yol açtığı psödohipoksi hali, protein kinaz C'nin aktivasyonu, enerji metabolizmasındaki değişikliklerden kaynaklanan metabolik stres gibi çeşitli mekanizmalar gösterilmiştir (145-148). Memişoğulları R. ve arkadaşları tip 2 DM'de antioksidan durum ve lipid peroksidasyonu ile yaptıkları çalışmada, oksidatif stresin kaynağının kronik hiperglisemiye bağlı olduğunu saptamışlardır (145).

Oksidatif stres ve serbest radikallerin diyabetteki rolü, 1980 yılından bu yana geniş çapta tartışılmaya devam etmektedir (149). Valabhji ve arkadaşları diyabetik hastalarla nondiyabetikleri karşılaştırmışlar ve Trolox dengi antioksidan kapasite ile ölçülen değerlerde diyabetlilerde antioksidan durumda azalma saptamışlardır (150). Ceriello ve arkadaşları yaptığı çalışmalarda tip 2 diyabetli hastaların plazmalarında antioksidan kapasitede azalma tespit etmişlerdir (151). Maxwell ve arkadaşları (152) ile Hirsch ve arkadaşları (153) da yine benzer sonuçlar bulmuşlardır. Arif M. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise tip 2 diyabet hastalarında glukoz homoestazisin bozulmasıyla eş zamanlı olarak oksidanların arttığı ve antioksidanların azaldığını tespit etmişlerdir (154). Salonen ve arkadaşlarının yaptığı prospektif bir çalışmada, tip 2 diyabette doğal alfa tokoferol düzeylerinde azalma görülmüştür (155).

Bizde çalışmamızda antioksidatif durumu TAK ile değerlendirdik ve her iki grubumuzda da TAK değerlerinde, tedavi öncesine göre yükselme olduğunu tespit ettik. Bu yükselme her iki grup içinde istatistiksel olarak anlamlıydı. Her iki grubun, TAK yüzde değişimlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Her iki grubun TOS üzerine etkileri açısından istatistiksel olarak anlamlı azaltıcı etkilerinin olduğunu saptadık. Her iki grubun TOS yüzde değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Ayrıca bu çalışmada her iki grupta da plazma OSİ düzeylerinde benzer oranlarda düşüşler sağlandığı, bu düşüşünde istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı. Her iki grubun da OSİ'nin yüzde değişimlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Her iki oral antidiyabetik ilaç kombinasyonlarında, TAK düzeylerinin arttığını, TOS ve OSİ düzeylerinin azaldığını, bu etkilerinin temelinde kan şekere düzeylerinin normal sınırlara yakın tutulmasının rol oynadığını, bu yol üzerinden oksidatif stresi azaltabileceğini düşünmekteyiz.

Malondialdehit (MDA) lipid peroksidasyonu esnasında bir dizi reaksiyon sonucu meydana gelen ve serbest oksijen radikallerinin dokulara etkisi ile oluşan, oldukça reaktif bir metabolik üründür. Plazma MDA düzeyinin belirlenebilmesi dokulardaki lipid peroksidasyonunun ve dolayısıyla oksidatif stresin hassas göstergelerinden birisidir. Halifeoğlu İ. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada tip 2 diyabetik hastaların tedavi sonrası dönemde MDA düzeyinin düştüğü, buradan da oral antidiyabetik ilaç veya insülin enjeksiyonu sonucu kan glukoz düzeyi düşürülen kişilerde lipid peroksidasyonunda azalma olduğu görülmüştür (156).

Pek çok çalışmada diyabetik komplikasyonlar ile lipid peroksidasyonu arasındaki ilişki ortaya konulmuştur. Lipid peroksidasyonundan koruyucu mekanizmaların diyabetteki durumunu inceleyen bir çalışmada, plazma redükte glutatyon düzeylerinin, diyabetli hastalarda, sağlıklı kişilere göre anlamlı olarak düşük olduğu saptanmıştır, ayrıca bu düşüklüğün diyabetin ağırlık derecesi ile korelasyon gösterdiği görülmüştür (157). Konukoğlu ve arkadaşlarınca yapılan bir çalışmada tip 2 diyabet hastaları incelenmiş, hem anjiopatisi olanlarda hem de anjiopatisi olmayanlarda kontrol grubuna göre yüksek eritrosit lipid peroksid değerleri bulunmuştur. Ancak bu eritrositler hidrojen peroksit ile muamele

edildiğinde, anjiopatisi olanlarda, olmayanlara göre oldukça yüksek eritrosit lipid peroksid değerleri bulunmuştur (158). Uzel ve arkadaşları da tip 2 diyabetik hastalarda yüksek eritrosit lipid peroksid değerleri bulmuşlar ve retinopatisi olan komplike diyabetiklerde bu yüksekliğin daha da fazla olduğunu tespit etmişlerdir (159).

Çalışmamızda, 3 aylık tedavi sonrasında gerek metformin+pioglitazon grubunda gerekse metformin+sitagliptin grubunda ARE ve PON1 değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandı. Her iki grubun ARE ve PON1 üzerine yüzde değişimlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Arilesteraz ve paraoksonaz karaciğerden sentezlenen, serbest radikallerin zararlı etkilerine karşı hücreleri koruyan, antioksidan etki gösterdiği bilinen esterazlardır (160). Arilesteraz ve paraoksonaz, her ne kadar iki ayrı enzim olarak algılanırsa da, yapılan çalışmalar ve araştırmalar göstermiştir ki insan serumunda tek gen ürünü olan paraoksonaz enzimi hem arilesteraz, hem de paraoksonaz aktivitesine sahiptir (161). Paraoksonaz-1 (PON1), 354 aminoasitli glikoprotein yapısında ve üç aktiviteli bir enzimdir. Bunlar paraoksonaz, arilesteraz ve diazoksonazdır (162). PON1'den bahsederken aslında PON1'in arilesteraz ve paraoksonaz aktivitesinden bahsedeceğiz.

Diyabetli hastalarda yapılan çalışmalarda, PON 1 aktivitesinin, sağlıklı insanlara göre daha düşük olduğu bulunmuş ve böylece PON1, tip 2 DM ile ilişkilendirilmiştir (163). Diyabetiklerde PON1'in azalma mekanizması tam bilinmemektedir. Fakat artmış glukoz konsantrasyonu ile ilişkili olabileceği düşünülebilir. Glikasyon hem PON 1'i inaktive eder hem de HDL-K üzerindeki lipid peroksidasyonunu artırır. Yüksek glukoz seviyesi olan sağlıklılarda da PON1 aktivitesinin azaldığı gösterilmiştir(164).

Hipergliseminin ateroskleroza ve oksidatif strese zemin hazırladığı düşünülürse, diyabetli hastalarda serum PON1'in rolü ortaya çıkar. İnsülin dependent diyabetes mellitus (IDDM)'li olgularda PON155LL ve PON1192RR genotipleri daha sık görülmüştür. Yapılan bir çalışmada ise DM, böbrek yetmezliği, hiperkolesterolemi gibi KAH ile ilişkisi olduğu bilinen hastalıklarda düşük serum PON1 aktivitesinin genotipten bağımsız olduğu belirtilmiştir (165).

PON1 aktivitesi, aterosklerozun önemli bir basamağında rol oynayan serum lipoproteinlerini oksidasyondan korur, aynı zamanda ateroskleroza karşı önemli bir koruyucu role sahiptir (166). Japonlarda yapılan bir çalışmada PON1'in KAH için bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (167). Packard Cj. ve arkadaşları, KAH (+) olgularda, PON1 düzeyinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu bildirmişlerdir (168). Literatürdeki çeşitli çalışmalarda, bazı hastalık durumlarında arilesteraz ve paraoksonaz enzim aktivitelerinin azaldığı ve bu hastalıkların ateroskleroz için risk faktörü olduğu bildirilmiştir. McElveen ve arkadaşlarının yaptıkları bir vaka kontrol çalışmasında akut myokard enfarktüsü hastalarda serum PON1 aktivitesinin, sağlıklı kontrol grubuna göre önemli derecede düşük olduğu görülmüştür (169). Thomas Moya ve arkadaşları ratlarla yaptığı bir çalışmada %40 kadar kalori kısıtlamasıyla, PON1 aktivitesinde çok ciddi bir düşme olduğunu ve bunun Apo-J ve Apo-A1 ile güçlü bir korelasyon gösterdiğini, özellikle bu sonuçların dişi farelerde daha iyi gözlemlendiğini, bu nedenle PON1 aktivitesinin cinsiyetler arasında da önemli bir fark gösterdiğini rapor etmişlerdir (170). Diğer bir çalışmada, PON1'in arilesteraz aktivitesinin, LDL-K oksidasyonu esnasında yaklaşık %50 oranında azaldığı gösterilmiştir. LDL-K'yı oksidasyona karşı koruyan paraoksonaz enzimi okside LDL-K oluşumu esnasında zamana bağlı olarak inaktive olmaktadır. Bu olayın mekanizması henüz yeterince açıklanamamıştır. Paraoksonazın serbest sülfidril grubu ile lipid peroksidasyonunun bazı ürünleri arasında bir ilişki olabilir (171). Düşük PON 1 enzim aktivitesinin sebebi kesin olarak bilinmemesine rağmen iki önemli görüş ileri sürülmektedir: Bunlardan birincisi, düşük PON 1 aktivitesinin, HDL kolesterol ile ilişkili bir enzim olmasından dolayı, azalmış HDL-kolesterol seviyeleri ile ilişkili olabileceği, diğer bir görüş ise, antioksidan bir enzim olan PON1 aktivitesinin serum lipoproteinlerini oksidasyona karşı koruduğu ve oksidasyonun arttığı durumlarda kullanılması sonucu olarak da bu enzim aktivitesinin azalmış olabileceğidir (172).

Bizim çalışma bulgularımız da bu hipotezi destekler gözükmemektedir. Çalışmamızda okside LDL kolesterol seviyesi çalışılmamış olduğundan, bu konuda çok kesin fikirler beyan edememekteyiz. Fakat, özellikle metformin+sitagliptin grubunda, LDL kolesterol düzeylerinin tedavi süresince düşmemesi henüz daha lipid peroksidasyonu olaylarının devam etmekte veya tamamıyla kontrol altına alınamamış olduğunu, bundan dolayıda PON1 ve ARE enzimlerinin tüketilmeye devam edildiği, yada tedavi öncesinde artmış OSİ ve LOOH



seviyelerinden dolayı aşırı tüketildiğinden, henüz daha anlamlı yükselme vücut tarafından sağlanamadığı görülmektedir. Muhtemelen, çalışma süremiz 3 aydan daha fazla uzatılabilseydi, PON1 ve ARE enzim aktivitelerinin de artışı izleyebilirdik.

Çalışmamızda, lipidler üzerindeki oksidatif hasarı, LOOH parametresiyle değerlendirdik. Her iki grupta da plazma LOOH düzeylerinde benzer oranlarda düşüşler sağlandığını ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğunu saptadık. Her iki grubun, LOOH yüzde değişimlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Antioksidanların arttığı, oksidanların azaldığı bir durumda LOOH'ta da bir azalma beklenebilir.

Son yıllarda, in vitro yapılan bir çalışmada, HDL kolesterolün muhtemelen enzimatik bir mekanizma ile LDL kolesterolün oksidasyonunu önlemede etkili olduğu gösterilmiştir (173). HDL kolesterol, aterosklerozun başlamasını ve ilerlemesini inhibe etmekte ve böylece LDL kolesterol oksidasyonunu engellemektedir. Çeşitli epidemiyolojik çalışmalarda, serum HDL kolesterol seviyeleri ile ateroskleroz gelişim riski arasında ters bir ilişki olduğu gösterilmiştir (174). Ayrıca HDL kolesterolün, antiinflamatuvar ve antioksidan özelliklere de sahip olduğu bilinmektedir (175). Aslan M. ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışmada, HDL kolesterol seviyeleri, H. pylori pozitif kişilerde, H. pylori negatif kişilere göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Bu çalışmada, azalmış arilesteraz ve paraoksonaz aktiviteleri ile düşük HDL kolesterol seviyeleri arasında anlamlı bir korelasyon bulundu (176).

AGE'lerin gelişiminde ve toksik etkilerinin oluşumunda serbest oksijen radikalleri önemli rol oynarlar. AGE'lerin oluşumundan sonra bu ürünlerin reseptörlere bağlanması, serbest oksijen radikallerinin üretimine neden olur ve ardından birçok transkripsiyonel faktör aktive olur. Metforminin antioksidan etkisinin bir nedeni, dikarbonil ürünlerin gelişimini azaltarak AGE'leri azaltması olabilir. Metformin, yarattığı bu antioksidan etki sonrasında AGE'lerin reseptöre bağlanma gücünü azaltabilir. Diğer yandan, AGE gelişimini, mitokondrial elektron transport zincirinde artan superoksit anyonları arttırabilmektedir. Aynı süreçte pleotropik transkripsiyonel faktör ve nükleer faktör  $\kappa\beta$  (NF $\kappa\beta$ ) gibi glisemik hasarda etkili olan yolların aktivasyonuna neden olabilmektedirler. Lopez ve arkadaşları çalışmalarında, dikarbonil ürünlerinden olan gliksal ve metilgliksalin metformin ile reaksiyona girerek AGE üretimini önleyebildiklerini gösterdiler (177) Rousselot ve

arkadaşları, metforminin intrasellüler olarak serbest radikal gelişimini inhibe ettiğini tespit etmişlerdir (178).

Tiyazolidinedionlar, etkilerini nükleer reseptör olan PPAR'ye (peroxisome proliferator activated reseptor) bağlanarak gösterirler. Pioglitazon, tiyazolidinedion türevidir. PPARγ yolu ile periferik dokularda insülin sensitivitesini artırır. Nakatsuji H ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tip 2 DM olan Japon hastalarda 3 aylık pioglitazon tedavisiyle BMI'deki değişiklikten bağımsız olarak reaktif oksidatif stresin göstergesi olan dolaşımdaki tiyobarbitürik asit seviyesini düşürdüğü görülmüştür (179). Hidaka T ve arkadaşları ise pioglitazonun nitrik oksit biyoyararlanımını artırması yoluyla IGT olan hipertansif hastalarda endotel fonksiyonunu geliştirerek kısmen oksidatif stresi azalttığı (180), Majithiya JB ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise streptozosin alan ratlara pioglitazon verilmesiyle nitrik oksit seviyesini artırarak oksidatif stresi azalttığı görülmüştür (181). Majithiya JB ve arkadaşlarının çalışmasında pioglitazonun diyabetik stresi azalttığı L-NAME (L-Nitro-Arginine Methyl Ester) verilenlerde nitrik oksit olmamasından dolayı kan basıncı üzerine etkisinin olmadığı, Streptozosin verilen diyabetik ratlarda kan basıncı azalması nitrik oksit aracı olduğu söylenebilir (182).

Yapılan çalışmalarda pioglitazon, diyabetik retinopatili hastalarda proinflamatuvar merkezleri azalttığı, kardiyovasküler risk üzerine de potansiyel klinik yararlı etkisi gösterilmiştir (183). Başka bir çalışmada ise pioglitazon ile diyabetik tavşanların kalbinde oksidatif stresi azalttığı gösterilmiştir. Diyabetik hastaların kardiyovasküler sisteminde de benzer etkiler olduğu görülmüştür (184).

Ishida H ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada pioglitazonun diyabetik farelerde hiperglisemiyi azaltarak ve glukozun indüklediği insülin sekresyon kapasitesini etkileyerek uzun dönem tedavide yararlı olduğu gösterilmiştir. İmmünohistokimyasal yöntemlerin sonuçlarıyla bu tedavinin oksidatif stresi azalttığı ve beta hücre kitlesini koruduğu gösterilmiştir. Pioglitazon tedavisi obez kişilerde beta hücre hasarına karşı kişiyi koruduğu ve insülin sekresyon kapasitesini düzenlemesine yararlı olduğu gösterilmiştir (185). Saitoh Y ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise pioglitazon, pankreas beta hücrelerinde yağ asit oksidatif stres indüksiyonunu ve apoptozisi azaltmıştır. Thiozolidinedionlar, DM'li hastalarda insülin

sekresyon kapasitesini korur ve beta hücre canlılığını devam ettirmektedir (186). Başka bir çalışmada ise tedavi almayan diyabetik hayvanlarda 8 haftalık pioglitazon tedavi süresince LPO ( lipit peroksidaz ) seviyesi azalmıştır. Bu çalışma gösteriyor ki DM'li hayvanlarda pioglitazon tedavisiyle oksidatif stresin düzeldiği gösterilmiştir(187). Başka bir çalışmada ise pioglitazon ile kronik hiperglisemili hastalarda oksidatif stresin azaldığı görülmüştür (188).

Sitagliptin, DPP-IV inhibitörü olarak adlandırılan yeni bir oral antihyperglisemiktir. Glisemik kontrolde gözlenen gelişme, aktif inkretin hormonların seviyelerinin artması aracılığıyla olabilmektedir. Sitagliptinin diyabetik hastalarda oksidatif / antioksidatif sistem üzerine etkileri yeterince bilinmemektedir. Yapılan bir çalışmada üç aylık sitagliptin tedavisi sonucunda oksidatif stresin azaldığı gösterilmiştir (189).

Bunck MC ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, antidiyabetik ilaçlarla oksidatif stresin azaldığı, ancak antidiyabetik ilaçların bırakılması ile oksidatif stresin tedavi öncesi değerlere geri döndüğü görülmüştür(190). Son yıllarda yapılan çalışmalarda oksidatif stres artışının pek çok hastalığın patogenezinde rol oynadığı anlaşılmaya başlanmıştır. Bu hastalıklardan biri de diyabettir. Deneysel olarak diyabet oluşturulan ratlarda yapılan çalışmalarda serbest oksijen radikallerinin ve lipid peroksidasyonunun arttığı saptanmıştır. Bu çalışmalarda oksidatif stres artışının diyabetin etiolojisinde ve ilerlemesinde rolü olduğu bildirilmiştir. Ayrıca uzamış oksidatif stresin ve antioksidan kapasitedeki değişikliklerin diyabete bağlı kronik komplikasyonların ortaya çıkışıyla da ilgili olduğu vurgulanmaktadır (191-193).

Çalışmamızda, diyabetik hastaları tedavi öncesi ve tedavi sonrası olarak değerlendirmeye aldık ve hipergliseminin şiddetli oksidatif stres meydana getirdiğini, tedaviyle hiperglisemi kontrol altına alınınca bu stresin oldukça azaldığını tespit ettik. Böylece yaptığımız çalışmayla, önceki çalışma sonuçlarını teyit etmiş olduk.

Tedavi sonrası metformin+pioglitazon grubunda, BKI değerlerinde, istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanırken, metformin+sitagliptin grubunda ise BKI'de istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir düşüş mevcuttu. Her iki grubun BKI'nin yüzde değişimlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttu. Pioglitazonun kilo alımı üzerine etkisinin olduğu görüldü. Her iki grupta da 3 aylık tedavi sonrasında, plazma glukoz ve A1c düzeylerine etkilerinin

benzer oranlarda düştüğü görüldü. Her iki grupta da, plazma glukoz ve A1c değerlerindeki bu düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı.

Lipid profiline etkileri bakımından, metformin+pioglitazon grubunda, TG, T.kolesterol, LDL kolesterol değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşme görülürken, HDL kolesterol değerinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir artma görüldü. Metformin+sitagliptin grubunda ise TG değerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşme görüldü. T.Kolesterol ve LDL kolesterol değerlerinde artma görüldü ve bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi. HDL kolesterol değerinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir artma görüldü.

Her iki grubu karşılaştırdığımız zaman, 3 aylık tedavi sonunda, lipid profiline etkileri bakımından, metformin+pioglitazon grubu, metformin+sitagliptin grubuna göre daha olumlu etkiler göstermekte ve dolayısıyla metformin+sitagliptin grubuna göre daha tercih edilebilir gözükmektedir.

Çalışmamızda hem metformin+pioglitazon, hem de metformin+sitagliptin çok iyi derecede tolere edildi. Hiçbir hastada hipoglisemi, laktik asidoz, kas ve karaciğer enzim yüksekliği gibi yan etkiler görülmedi.

Sonuç olarak tip 2 diyabetes mellitus, toplumda geniş bir popülasyonu ilgilendiren, sıklığı giderek artış gösteren, ciddi organ kayıpları, morbidite ve erken mortaliteye neden olabilen kronik bir hastalıktır. Giderek artan obezite, hareketsiz yaşam, beslenme bozuklukları ve ortalama yaşam süresindeki artış gibi faktörlere bağlı olarak diyabet prevalansı ve insidansı hızla artmaktadır. Diyabetik hastanın 15 yıl yaşlanınca taşıyacağı kardiyovasküler riski şimdiden taşıdığı düşünülürse ve buna ilave olarak hastalığın yalnızca ABD'deki yıllık maliyetinin 130 milyar olduğu göz önüne alınırsa, bu hastalardaki risk azaltıcı yöntemlerin ivedilikle alınması zorunluluğunun olduğu rahatlıkla anlaşılabilir. Diyabetik hastaların uzun süreli yüksek kan glukoz konsantrasyonlarına maruz kalmaları oksidatif stresi arttırabilir. Non enzimatik glikozilasyonun glukozun otooksidasyonu ile ilişkili olduğu ve yine glikozillenmiş proteinlerin serbest radikal oluşumunda çok önemli rol oynayabileceği düşünülmektedir.

Bizim çalışmamızda hem metformin+pioglitazon grubunun, hem de metformin+sitagliptin grubunun oksidan ve antioksidan denge üzerine olumlu etkileri olduğu görüldü. Bu etkilerinin temelinde kan şekeri düzeylerinin normal sınırlara yakın tutulmasının rol oynadığını, bu yol üzerinden oksidatif stresin azaltılabileceğini düşünmekteyiz. Bizim çalışmamızda olduğu gibi yapılan bazı çalışmalarda da diyabette antioksidan savunma sistemlerinin değiştiği gösterilmiştir. Diyabette oluşabilen oksidatif stres yeni terapötik yaklaşımlara yol açabilir. Antioksidanlar, büyük bir olasılıkla diyabette bozulan protein glikasyonunun, oksidatif stresin ve glukoz metabolizmasının düzeltilmesinde önemli etkiler oluşturabilir.

Diyabetes mellitus, tedavisi ömür boyu süren, kronik, progresif bir hastalıktır.. Diyabetik hastalarda glisemik kontrolün sağlanması, kan basıncının kontrol altında tutulması, yaşam tarzı değişikliğinin olması, kan lipid profilinin belirli hedefler içinde tutulması son derece önemlidir.

Diyabetin tedavisinde optimal glisemik kontrolü sağlamak için farmakolojik tedavi zorunludur. Günümüzde diyabetin ve diyabete bağlı komplikasyonların tedavisi zor ve pahalıdır. Diyabetin yeni ve güncel tedavi stratejileri ile kontrol altına alınması ile komplikasyonlar önlenebilir veya geciktirilebilir. Oral antidiyabetik ilaçlar tek başlarına veya birbirleriyle kombine olarak kullanılabilirler. Diyabetik hastalarda antidiyabetik ilaç kombinasyonunun kullanılmasının gerekebileceği, bu tedavinin de risk azaltıcı yöntemlerden birisi olması gerektiği bilinmelidir. Tedaviden sağlanacak yararların bilinciyle akılcı bir antidiyabetik ilaç tedavi politikası izlenmelidir. Antidiyabetik ilaçların uygun doz ve sürede kullanılarak maliyet etkin bir tedavi yöntemi uygulanmalıdır.

Diyabetik hastalarda, kan glukoz düzeylerinin normal sınırlara yakın tutulması antioksidan kapasiteyi artırmaktadır. Böylece diyabete bağlı olarak gelişen nefropati, retinopati, kardiyovasküler hastalıklar, diyabetik nöropati gibi uzun dönem komplikasyonların zararlı etkilerini azaltabilir veya önleyebilir.

Diyabet tedavisinde, bilinçli yaklaşmak, toplum olarak bilgi sahibi olmak ve toplumu bilinçlendirmek diyabetli hastaların yaşam kalitesini olumlu yönde etkilemektedir. Böylece diyabet tedavisi kişiye ve dolayısıyla ülkeye getirecek olan mali külfeti azaltacaktır. Bu konuyla ilgili olarak çalışmamızdaki kısıtlılıklar göz önüne alınarak ileride daha geniş kapsamlı ve uzun süreli klinik çalışmalar ile sonuçlarımızın teyit edilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

## 6. KAYNAKLAR

1. Diabetes Mellitus 2009 Multidisipliner Yaklaşımla Tanı Tedavi ve İzlem Ş.İmamoğlu S:115.
2. Narayan KM, Boyle JP, Thompson TJ, et al. Lifetime risk for diabetes mellitus in the United States. JAMA 2003; 290: 1884-1890.
3. Boden G. Pathogenesis of type 2 diabetes: insulin resistance. Endocrinol Metab Clin North Am 2001; 30: 801-815.
4. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025. Diabetes Care 1998; 21: 1414-31.
5. Budzikowski A. Obesity, diabetes and hypertension: a growing epidemic. Cardiol Rev 2003; 20: 9-10.
6. Cohen RA. Dysfunction of vascular endothelium in diabetes mellitus. Circulation 1993; 87: 67-76.
7. Boden G. Pathogenesis of type 2 diabetes: insulin resistance. Endocrinol Metab Clin North Am 2001; 30: 801-815.
8. Akkuş İ, Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri, Mimoza yayınları, Konya (1995).
9. Tabur S, Torun AN, Sabuncu T, Turan MN, Celik H, Ocak AR, Aksoy N. Non-diabetic metabolic syndrome and obesity do not affect serum paraoxonase and arylesterase activities but do affect oxidative stress and inflammation. Eur J Endocrinol. 2009 Dec 18.
10. Aksoy N, Vural H, Sabuncu T, Aksoy S. Effects of melatonin on oxidative-antioxidative status of tissues in streptozotocin-induced diabetic rats. Cell Biochem Funct. 2003 Jun;21(2):121-5.
11. Cheesman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. Br Med Bull 1993; 49:481-493.
12. Langenstroer P, Pieper GM. Regulation of spontaneous EDRF rebase in diabetic rat aorta by oxygen free radical. Am J Physiol 1992; 263: 257-265.
13. Davidson VL, Sittman DB. Biyokimya. Güner G (Çeviren).1.Baskı, İstanbul: Nobel, 2000
14. Akgül E, Tip II diabetes mellituslu hastalarda oksidan ve antioksidan mekanizmaların incelenmesi. Uzmanlık Tezi. Elazığ: Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya ve Klinik Biyokimya Anabilim Dalı, 1996.

15. Wolf SP, Dean RT. Glucose autoxidation and protein modification: The potential role of autoxidative glycosylation in diabetes *Biochem J* 1987; 245: 243-250).
16. Mackness B, Durrington PN, Mackness MI. Human serum Paraoxonase. *Gen Pharm* 1998; 3: 329-36.
17. Aviram M., Billecke S, Sorenson R, Bisgaier C, Nelton R, Rosenblat M., Eroglu J, Hsu C, Dunlop C, La Du B. Paraoxonase active site required for protection against LDL oxidation involves its free sulfhydryl group and is different from that required for its arylesterase/paraoxonase activities: selective action of human paraoxonase allozymes Q and R. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 13: 1617-1624.
18. Altuntaş Y. Diabetes Mellitus'un Tanımı Tanısı ve Sınıflaması, Her Yönüyle Diabetes Mellitus, Yenigün M, 2. Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., İstanbul, 2001; 51-62.
19. Williams G, Pickup JC. Diyabet El Kitabı Karşıdağ K (çeviri editörü). Üçüncü baskı Sigma Publishing Yayıncılık İstanbul 2004; 6-13.
20. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 15-35.
21. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. American Diabetes Association: Clinical Practise Recommendations 2003.
22. World Health Organisation Expert Committee on Diabetes Mellitus: WHO Technical Report Series 727. WHO, Geneva, 1985.
23. Diabetes in America. Bethesda, MD: National Institutes of Health; 1995.
24. Fagan TC, Deedwaqnia PC. The cardiovascular dysmetabolik syndrome. *Am J Med* 1998; 105: 77-82.
25. Haris MI, Flegal KM, Cowie CC et al. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in US adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Diabetes Care* 1998; 21: 518-524.
26. Satman I, Yılmaz MT, Şengül A et al. And The TURDEP Group: Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). *Diabetes Care* 2002; 25: 1551-1556.
27. King H, Rewers M. WHO Ad Hoc Diabetes Reporting Group: global estimates for prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 1993; 16: 157-177.
28. Haffner SM. Epidemiology of type 2 diabetes: risk factors. *Diabetes Care* 1998; 21:3-6.



29. National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity. Overweight, obesity, and health risk. *Arch Intern Med* 2000; 160: 898-904.
30. Hu FB, Sigal RJ, Rich-Edwards JW et al. Walking compared with vigorous physical activity and risk of type 2 diabetes in women: a prospective study. *JAMA* 1999; 282: 1433-1439.
31. Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ et al. Diet, lifestyle, and the risk of tip 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med* 2001; 345: 790-797.
32. Gloyn A. The genetics of diabetes:a progress report. *Practical Diabetes Int* 2001; 18: 246-250.
33. Shatten B, Smith G, Kuller L et al. Riskfactors for the development of type 2 diabetes among men enrolled in the usual care group of the multiple risk factor intervention trial. *Diabetes* 1993; 16: 1331-1338.
34. Weyer C, Bogardus C, Mott D et al. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of tip 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1999; 104: 787-794.
35. Pratley R, Weyer C. The role of impaired early insulin secretion in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2001; 44: 929-945.
36. Martin BC, Warram JH, Krolewski AS et al. Role of glucose and insulin resistance in development of tip 2 diabetes mellitus : results of a 25-year follow-up study. *Lancet* 1992; 340: 925-929.
37. Auwerx J, Mangelsdorf D. X-ceptors, nuclear receptors for metabolism. In: Stemme S, Olsson AG, editors. *Atherosclerosis XII*. Amsterdam: Elsevier Science B.V. 2000;21-39.
38. Havel PJ. Control of energy homeostasis and insulin action by adipocyte hormones: leptin, acylation stimulating protein, and adiponectin. *Curr Opin Lipidol* 2002; 13: 51-59.
39. McGarry JD. Dysregulation of fatty acid metabolism in the etiology of type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 7-18.
40. Unger RH. Lipotoxic diseases. *Annu Rev Med* 2002; 53: 319-336.
41. Boden G, Shulman GI. Free fatty acids in obesity and tip 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and beta-cell dysfunction. *Eur J Clin Invest* 2002; 32: 14-23.
42. Burant CF. Tip 2 diabetin tibbi tedavisi, Beşinci baskı, ADA. Port City Pres, 2004; 100.

43. Ceriolla A. The emerging role of postprandial hyperlycaemic spikes in pathogenesis of diabetic complications. *Diabet Med* 1998; 15: 188-193.
44. Molitch ME. Complications in diabetes mellitus and implications for nutrition therapy. Im *Handbook of Diabetes Medical Nutritional Therapy*. ASPPEN Publication, 1996; 15-30.
45. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998; 352: 837-852.
46. Nickenig G, Böhm M. Interaction between insulin and AT1 receptor: relevance for hypertension and arteriosclerosis. *Basic Res Cardiol* 1998; 93: 135-139.
47. Schmidt AM, Yan SD, Wautier JL, et al. Activation of receptor for advanced glycation end products: a mechanism for advanced dysfunction in diabetic vasculopathy and atherosclerosis. *Circ Res* 1999, 84: 489-497.
48. Carvalho CR, Thirone AC, Gontijo JA, et al. Effect of captopril, losartan, and bradykinin on early steps of insulin action. *Diabetes* 1997; 46: 1950-1957.
49. Folli F, Saad MJ, Velloso L et al. Crosstalk between insulin and angiotensin II signaling systems. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999; 107: 133-139.
50. Gaede P, Vedel P, Parving H, et al. The Steno Type 2 Study: Intensive multifactorial intervention delays progression in diabetic micro and macroangiopathy in microalbuminuric type 2 diabetic patients. *Diabetologia* 1998; 41(1): 4.
51. Lu M, Kuroki M, Amano S, et al. Advanced glycation end products increase retinal vascular endothelial growth factor expression. *J Clin Invest* 1998; 101: 1219-1224.
52. Amiri F, Garcia R. Renal angiotensin II receptors and protein kinase C in diabetic rats: effects of captopril, losartan, and bradykinin on early steps of insulin action. 1997; 46: 1950-1957.
53. Breyerj A. Diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. *Am J Kidney Dis* 1992; 20: 533-547.
54. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med* 1994; 331: 1480-1487.
55. Brownlee M, Cerami A, Vlassara H. Advanced glycosylation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. *N Engl J Med* 1988; 318: 1315-1321.

56. Bursell SE, Clermont AC, Aiello LP, et al. High dose vitamin E supplementation normalizes retinal blood flow and creatinine clearance in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 1245-1251.
57. Bursell SE, King GL. Can protein kinase C inhibition and vitamin E prevent the development of diabetic vascular complications? *Diabetes Res Clin Pract* 1999; 45: 169-182.
58. Grene DA, Lattimer SA, Sima AAF. Pathogenesis and prevention of diabetic neuropathy. *Diabetes Metab Res Rev* 1988; 4: 201-221.
59. Akkuş İ. Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri, 1. Baskı. Mimoza Yayınları, 1995, Konya.
60. Halliwell B, Gutteridge JM, Cross CE Free Radicals, antioxidants and human disease: Where are we now? *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 1992; 119(6), 598-620.
61. Cherubini A, Ruggiero C, Polidori MC, Mecocci C. Potential markers of oxidative stress in stroke. *Free Radical Biology. Medicine* 2005; 39: 841–852.
62. Young IS, Woodside JV. Antioxidants in health and disease. *J Clin Pathol* 2001; 54:176-186.
63. Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA et al. Oxidative stress and stress-activated signaling pathways: a unifying hypothesis of type 2 diabetes. *Endocrinol Rev* 2002; 23: 599-622.
64. Vincent AM, Russell JW, Low P, Feldman EL. Oxidative Stress in the Pathogenesis of Diabetic Neuropathy. *Endocrine Reviews*. 2004; 25: 612–628.
65. Irshad M, Chaudhuri PS. Oxidant-antioxidant system: role and significance in human body. *Indian J Exp Biol* 2002; 40: 1233-1239.
66. Memisogullari R, Taysi S, Bakan E, Capoglu I: Antioxidant Status and Lipid Peroxidation in Type II Diabetes Mellitus. *Cell Biochem Func*. 2003; 21: 291-296.
67. Pratico` D. Antioxidants and endothelium protection. *Atherosclerosis* 2005; 181: 215–224.
68. Kuyvenhoven JP, Meinders AE. Oxidative stress and diabetes mellitus, Pathogenesis of long-term complications. *European Journal of Internal Medicine* 1999; 10(1): 9-19.
69. Niki E, Yoshida Y, Saito Y, Noguchi N. Lipid peroxidation: Mechanisms, inhibition, and biological effects. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2005; 338: 668–676.

70. Şekeroğlu MR, Şahin H, Dülger H, Algün E. The effect of dietary treatment on erythrocyte lipid peroxidation, superoxide dismutase, glutathione peroxidase, and serum lipid peroxidation in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Biochem* 2000; 33: 669-674.
71. Memişoğulları R, Bakan E. Levels of ceruloplasmin, transferrin, and lipid peroxidation in the serum of patients with Type 2 diabetes mellitus. *Journal of Diabetes and Its Complications* 2004; 18: 193–197.
72. Daimon M, Hama K, Susa S, Kimura M, Yamatani K, Ohnuma H, Manaka H, Kato T. Hyperglycemia is a factor for an increase in serum ceruloplasmin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21: 1525-1528.
73. Halliwell B. Antioxidant characterization. Methodology and mechanism. *Biochemical Pharmacology* 1995; 49(10): 1341-1348.
74. Robertson RP, Harmon J, Tran PO et al .  $\beta$ -cell glucosetoxicity, lipotoxicity, and chronic oxidative stress in type 2 diabetes. *Diabetes* 2004; 53(Supplement 1): 119-124.
75. Tiedge M, Lortz S, Drinkgern J, Lenzen S. Relation between antioxidant enzyme gene expression and antioxidative defense status of insulin-producing cells. *Diabetes* 1997; 46:1733-1740.
76. Tiedge M, Lortz S, Munday R, Lenzen S. Complementary action of antioxidant enzyme in the protection of bioengineered insulin-producing RIN m5f cells against the toxicity of reactive oxygen species. *Diabetes* 1998; 47(10): 1578-1585.
77. Houslay MD. ‘Crosstalks’: a pivotal role for protein kinase C in modulating relationships between signal transduction pathways. *European Journal of Biochemistry* 1991; 195(1): 9-27.
78. Donath MY, Gross DJ, Cesari E, Kaiser N. Hyperglycemia-induced  $\beta$  cell apoptosis in pancreatic islets of Psammomys obesus during development of diabetes. *Diabetes* 1999; 48(4): 738-744.
79. Bonnefont-Rousselot D. Glucose and reactive oxygen species. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* 2002; 5(5): 561-568.
80. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001; 414(6865): 813-820.
81. Green K, Brand MD, Murphy MP. Prevention of mitochondrial oxidative damage as a therapeutic strategy in diabetes. *Diabetes* 2004; 53 (Supplement 1): 110-118.

82. Altan N, Yiğit Ş, Elmalı E et al. Effects of the Sulfonylurea Glyburide on Superoxide Dismutase in Streptozotocine-Induced Diabetic Rat Muscle. *General Pharmacology* 1997; 28(5): 795-796.
83. Gillery P, Monboisse JC, Maquart FX et al. Glycation of proteins as a source of superoxide. *Diabetes* 1988; 14(1): 1114-1120.
84. Dinçer Y, Akçay T, Alademir Z et al. Effect of oxidative stress on glutathione pathway in red blood cells from patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism* 2002; 51(10): 1360-1362.
85. Bierhaus A, Chevion S, Chevion M et al. Advanced glycation end product-induced activation of NF-kappaB is suppressed by alpha-lipoic acid in cultured endothelial cells. *Diabetes* 1997; 46(9): 1481-1490.
86. Eidland A, Sebekova K, Schinzel R. Advanced glycation end products and the progressive course of renal disease. *American Journal of Kidney Diseases* 2001; 38 (4): S100-106.
87. Maritim AC, Sanders RA, Watkins JB. Diabetes, oxidative stress and antioxidants: Review. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology* 2003; 17(1): 4-38.
88. Aldridge W N. An enzyme hydrolyzing diethyl p-nitro phenyl phosphate (E600) and its identity with the A-esterase of mammalian sera. *Biochem J* 1953; 53: 117-24.
89. Ooms A J, Boter H L. Sterospecificity of hydrolytic enzymes in their reaction with optically active organophosphorus compounds. The reaction of cholinesterases and paraoxonase with S-alkyl p-nitrophenyl methyl phosphono thiolates *Biochem Pharmacol* 1965; 12: 1839-45.
90. Mackness MI, Hallam SD, Peard T, Warner S, Walker CH. The separation of sheep and human serum "A"-esterase activity into the lipoprotein fraction by ultracentrifugation. *Comp Biochem Physiol B*. 1985; 82: 675-7.
91. Geldmacher-von Mallinckrodt M., Petenyi M., Flugel M., Burgis H, Dietzel B, Metzner H., Nirschl H., Renner O. Genetically determined polymorphism of human serum paraoxonase. *Humangenetik*. 1973; 17: 331-5.
92. Brophy V H., Jampsa RL, Clendenning J B., McKinstry L A, Jarvik G P, Furlong CE. Effects of 5' regulatory-region polymorphisms on paraoxonase gene (PONI) expression. *Am J Hum Genet*. 2001; 68: 1428-36.

93. Lipincott W. Paraoxonase a cardioprotective enzyme: continuing issues, *Curr Opin Lipidol* 2004; 15:261-7.
94. Shamir R, Hartman C, Karry R, Pavlotzky E, Eliakim R, Lachter J, Suissa A, Aviram M; Paraoxonases 1, 2 and 3 are expressed in human and Mouse gastrointestinal tract and in Caco-2 cell line: selective secretion of PON1 and PON2. *Free Radical biology*. 2005;39: 336-44.
95. Agachan B, Ergen H A, Karaali Z E, Isbir T, PON1 55 and 192 Polymorphism and Its Effects to Oxidant-Antioksidant System in Turkish Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Physiol Res* 2005; 54: 287-293.
96. Ozols J. Isolation and complete covalent structure of liver micrasomal paraoxonase. *Biochem J*. 1999; 338: 265-272.
97. Watson AD, Berliner J A, Rama S Y, La Du B N, Faull K F, Fogelman AM, Navab M: Protective effect of high density lipoprotein associated paraoxonase. Inhibition of the biological activity of minimally oxidized low density lipoprotein. *J Clin Invest* 1995; 96: 2882-91.
98. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis. In: Braunwald E. *Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 4. ed. W. B. Saunders Company. Philadelphia 1992; 1106-9
99. Costa L, Vitalone A, Cole T B, Furlong C E. Modulation paraoxonase (PON1) activity. *Biochemical Pharmacology*. 2005; 15;69(4): 541-50.
100. Seres I, Paragy G, Deschen E, Fulop Jr T, Khalil A. Study of factors influencing the decreased HDL associated PON1 activity with aging. *Experimental gerontoloji*. 2004; 39: 59-66.
101. Fere N, Camps J, Fernandez-Balart J, Arija V, Murphy M.M, Ceruello S, Biarnes E, Vilella E, Tous M, Joven J. Regulation of serum paraoxonase activity by genetic Nutritional and lifestly factors in the general population. *Clin Chemistry* 2003; 49: 1491-7.
102. Ozols J. Isolation and complete covalent structure of liver micrasomal paraoxonase *Biochem J* 1999; 338: 265-72.
103. Vlachos G D, Bartzeliotou A, Schulpis K H, Partsinevelos G A, Lazaropoulou C, Papadima C, Papastamataki M, Antsaklis A, Papassotiriou I. Maternal-neonatal serum paraoxonase-1 activitiy in relation to the mode of delivery. *Clin Biochemistry*. 2006;39:923-8.

104. Aviram M. Does paraoxonase play a role in susceptibility to cardiovascular disease? *Mol Med Tod.* 1999; 5: 381-6.
105. Erden İ. ST Elevasyonlu Miyokard Enfarktusu Hastalarda İnsan Paraoxonase geni Met-Leu/55 Polimorfizmi. Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2004.
106. James R, Leviev I, Ruiz J, Passa P, Fuegel P, Gavin MCB. Promoter polymorphism T(-107)C of the paraoxonase PON1 gene is a risk factor for coronary heart disease in type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2000; 29:390–39.
107. UK Prospective Diabetes Study Group (UKPDS) Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998; 352:837-53.
108. UK Prospective Diabetes Study Group (UKPDS) glyceimic control with diet, sulfonylureas, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multipl therapies. *JAMA* 1999;281: 2005-12.
109. European Diabetes Policy Group. A desktop guide to type 2 diabetes mellitus. *diabet med* 1999;16:716-30).
110. Temelkova Kurktschiev TS, Koehler C, Henkel E, Leonhardt W, Fuecker K, Hanefeld M, Postchallenge plasma glucose and glyceimic spikes are more strongly associated with atherosclerosis than fasting glucose or Hba1c level. *Diabetes Care* 2000;23:1830-4.
111. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998; 352: 837-852.
112. Standl E, fuchtenbusch M. The role of oral antidiabetic agents: why and when to use an early-phase insulin secretion egent in Type II diabetes mellitus. *Diabetologia* 2003; 46(Suppl 1): M30-6.
113. Bahçeli M. Oral antidiyabetik ilaçlar ve yeni uygulamalar, Diabetes mellitusun modern tedavisi, Yılmaz MT, Bahçeci M, Büyükbeşe MA, 1. Baskı, Türk Diyabet Vakfı, İstanbul, 2003; (2): 35-54.
114. Stumvoll M, Haring H, Matthaei S, Metformin, Textbook of Type 2 Diabetes 2003, Goldstein B, Muler-Wieland D 1. baskı çevirisi, Tip 2 Diyabet, AND Danışmanlık, Eğitim, Yayıncılık ve Organizasyon Akman A 2004 ;87-97.

115. Satman İ, Salman S, Oral Antidiyabetik İlaçlarla Tedavi, Her Yönüyle Diabetes Mellitus, Yenigün M, 2. Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., İstanbul, 2001; 933-950
116. Bailey, CJ, Turner, RC. Metformin. N Engl J Med 1996; 334:574.
117. Schafer, G. Biguanides. A review of history, pharmacodynamics and therapy. Diabete Metab 1983; 9:148.
118. McCulloch DK: Drugs that improve insülin action: biguanides (metformin) and thiazolidinediones . In: Rose B, ed. UpToDate Vol.12.2. Wellesley MA 02181:BDR, Inc.;2004.
119. Bailey CJ. Biguanides and NIDDM . Diabetes Care 1992; 15: 755-72.
120. Bailey CJ, Turner RC. Metformin. N Engl Med 1996;334:574-9.
121. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. (UKPDS) 13: Relative efficacy of randomly allocated diet, sulphonylureas, insülin, or metformin in patients with newly diagnosed non-insülin-dependent diabetes followed for three years BM 1995; 310:83-8.
122. Hermann LS, Schersten B, Bitzen PO, Kjellström T, Lindgearde F, Melander A. Therapeutic comparison of metformin and sulfonylurea, alone and in various combinations. A double-blind controlled study. Diabetes Care 1994;17:1100-9.
123. DeFronzo,RA, Goodman, AM. Efficacy of metformin in patients with non-insülin-dependent diyabetes mellitus.The Multicenter Metformin Study Group.N Engl 7 Med 1995, 333:541-9.
124. Diabetes Mellitus 2009 Multidisipliner Yaklaşımla Tanı Tedavi ve İzlem Ş.İmamoğlu S:151-153.
125. Bauman WA, Shaw S, Jayatilleke E, Spungen AM, Herbert V. Increased intake of calcium reverses vitamin B12 malabsorption induced by metformin.Diabetes Care 2000; 23: 1227-31.
126. Gan SC, Barr J, Arieff AI, Pearl RG. Biguanide-associated lactic acidosis:case report and reviev of the literature.Arch İntern Med 1992;152:2333-6.
127. Iwamoto Y, Kosaka K, Kuzuya T, Akanuma Y, Shigeta Y, Kaneko T. Effects of troglitazone:a new hypoglycemic agent in patients with NIDDM poorly controlled by diet therapy.Diabetes Care 1996; 19:151-6.
128. Fonseca VA, Valiquett TR, Huang SM, Ghazzi MN, Whitcomb RW. Troglitazone monoterapy improves glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus:a



randomized,controlled study.The Troglitazone Study Group.7 Clin Endocrinol Metab 1998;83:3169-76.

129. Lebovitz HE, Dole JF, Patwardhan R, et al. Rosiglitazone monotherapy is effective in patients with type 2 diabetes.7 Clin Endocrinol Metab 2001;86:280-8.
130. Khan MA, St Peter JV, Xue JL. A prospective,randomized comparison of the metabolic effects of pioglitazone or rosiglitazone in patients with type 2 diabetes who were previously treated with troglitazone.Diabetes Care 2002;25:708-11.
131. Gitlin N, Julie NL, Spur CL, Lim KN, Juarbe HM. Two cases of severe clinical and histologic hepatotoxicity associated with troglitazone.Ann Intern Med 1998;129:36-38.
132. Shadid S, Jensen MD.Effects of pioglitazone versus diet and exercise on metabolic health and fat distribution in upper body obesity.Diabetes Care 2003; 26:3148-52.
133. Diabetes Mellitus 2009 Multidisipliner Yaklaşımla Tanı Tedavi ve İzlem Ş.İmamoğlu S:155.
134. Nesto RW, Bell D, Bonow RO, et al.Thiazolidinedione use,fluid retention,and congestive heart failure:a consensus statement from the American Heart Association and American Heart Association and American Diabetes Association.Circulation 2003; 108:2941-8.
135. Cefalu WT. Pharmacotherapy for he treatment of patients with type 2 diabetes mellitus: rationale and specific agents. Clinical Pharmacol Ther 2007; 81:636-49.
136. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. Clin Biochem 2004; 37(4): 277-285.
137. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. J. Clinical Biochemistry 2005; 47(5): 119– 129.
138. Furlong C.E, Li W.F, Brophy VH, Jarvik G.P, Richter R.J, Shih D.M., Lusic AI, Costa L.G. The PON1 gene and detoxication. Neurotoxicology, 2000, 21(4):581-87.
139. Furlong CE. Richter R.J. Seidel S.L. and Motulsky AG.: Role of genetic polymorphism of human plasma paraoxonase/arylesterase in hydrolysis of the insecticide metabolites chlorpyrifos oxon and paraoxon. Am J Hum Genet. 1998, 43:230-32.
140. Menckness M.I, Arrol S, Durrington P.N, Paraoxonase prevents accumulation of lipoperoxides in low-density lipoprotein. FEBS Lett. 1991, 286: 152-54.

141. Arab K, Steghens JP. Plasma lipid hydroperoxides measurement by an automated xylenol orange method. *Analytical Biochemistry* 2004; 325: 158-163.
142. Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA et al. Oxidative stress and stress-activated signaling pathways: a unifying hypothesis of type 2 diabetes. *Endocrinol Rev* 2002; 23: 599-622.
143. Vincent AM, Russell JW, Low P, Feldman EL. Oxidative Stress in the Pathogenesis of Diabetic Neuropathy. *Endocrine Reviews*. 2004; 25: 612–628.
144. Irshad M, Chaudhuri PS. Oxidant-antioxidant system: role and significance in human body. *Indian J Exp Biol* 2002; 40: 1233-1239.
145. Memisogulları R, Taysı S, Bakan E, Capaoglu I. Antioxidant status and lipid peroxidation in type II diabetes mellitus. *Cell Biochem Funct* 2003; 21: 91-296.
146. Wollf SP, Dean RT. Glucose autooxidation and protein modification: the potential role of 'autoxidative glycosylation' in diabetes. *Biochem J* 1987; 245: 243-50.
147. Lee AY, Chung SS. Contributions of polyol pathway to oxidative stress in diabetic cataract. *FASEB J* 1999; 13: 23-30.
148. Altan N, Dinçel AS, Koca C. Diabetes Mellitus ve Oksidatif Stres. *Turk J Biochem* 2006; 31: 51-6.
149. Baynes JW. Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. *Diabetes* 1991; 40(4): 405-412.
150. Valabhji J, McColl AJ, Richmond W, et al. Total antioxidant status and coronary artery calcification in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:1608-1613.
151. Ceriolla A, Bortolotti N, Pirisi M, et al. Total plasma antioxidant capacity predicts thrombosis-prone status in NIDDM patients. *Diabetes Care* 1997;20:1589-1593.
152. Maxwell SR, Thomason H, Sandler D, et al. Antioxidant status in patients with uncomplicated insulin dependent and non insulin diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest* 1997;27:484-490.
153. Hirsch IB, Atchley DH, Tsai E, et al. Ascorbic acid clearance in diabetic nephropathy. *J Diabetes Complications* 1998;12:259-263.
154. Arif M, Islam MR, Waise TM, Hassan F, Mondal SI, Kabir Y. Department of Biochemistry and Molecular Biology, University of Dhaka, Dhaka, Bangladesh. marif567@yahoo.com *Diabetes Metab*. 2010 Feb;36(1):51-7. Epub 2009 Dec 29.

155. Salonen JT, Nyysönen K, Tuomainen TP, et al. Increased risk of non-insulin dependent diabetes mellitus at low plasma vitamin E concentrations : a four year follow up study in men. *Br Med J* 1995;311:1124-1127.
156. Halifeoğlu İ, Karataş F, Çolak R, Canatan H, Telo S Tip 2 Diyabetik Hastalarda Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Oksidan ve Antioksidan Durum *Fırat Tıp Dergisi* 2005;10(3): 117-122.
157. Porter NA. Chemistry of lipid peroxidation. *Methods Enzymol* 1984; 105: 273-293.
158. Konukoğlu D, Akçay T, Dinçer Y et al. The susceptibility of red blood cells to autoxidation in type 2 diabetic patients with angiopathy. *Metabolism* 1999; 48: 1481-1484.
159. Uzel N, Sivas A, Uysal M et al. Erythrocyte lipid peroxidation and glutathione peroxidase activities in patients with diabetes mellitus. *Horm Metabol Res* 1987; 19: 89- 90.
160. Lipincott W. Paraoxonase a cardioprotective enzyme: continuing issues, *Curr Opin Lipidol* 2004; 15:261-7.
161. Aslan M, Kösecik M, Horoz M, Selek S, Celik H, Erel O. Assessment of paraoxonase and arylesterase activities in patients with iron deficiency anemia. *J.atherosclerosis*. 2006.04.007.
162. Canales A, Sanchez-Muniz FJ. Paraoxonase, something more than an enzyme *Med Clin (Barc)* 2003;121:537–48.
163. Mackness B, Mackness MI, Arrol S, Turkie W, Julier K, Abuasha B, Miller JE, Boulton AJ, Durrington PN. (1998). Serum paraoxonase (PON1) 55 and 192 polymorphism and paraoxonase activity and concentration in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Atherosclerosis*. 139(2):341-349.
164. Deakin S., James R. W., Genetic and Enviromental factors modulating serum concentrations and activities of the antioxidant enzyme paraoxonase –I *Clinical Science* (2004) 107, 435-447.
165. James R, Leviev I, Ruiz J, Passa P, Fuegel P, Gavin MCB. Promoter polymorphism T(-107)C of the paraoxonase PON1 gene is a risk factor for coronary heart disease in type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2000; 29:390–39.

166. Ng CJ, Shih DM, Hama SY, Villa N, Navab M, Reddy ST. The paraoxonase gene family and atherosclerosis. *Free Radic Biol Med* 2005;38:153–63.
167. Rhoads G.G., Gulbrandsen C.L., Kagan A.: Serum lipoproteins and coronary heart disease in a population study of Hawaii Japanese men. *N Engle J med.*, 294:293-8.
168. Packard Cj, Shepherd J: Trigliceridler ile koroner kalp hastalığı arasındaki bağlantının metabolik temeli. Born GVR, Schwartz CJ (Eds.) *Koroner Kalp Hastalığında Yeni Ufuklar'da* (Çeviri Editörleri: E Canberk, A.Kalaçlar). İstanbul: Turgut Yayıncılık ve Tic. A.Ş., 1995:4,1-2.
169. McElveen J, Mackness MI, Colley CM, Peard T, Warner S, Walker CH. Distribution of paraoxon hydrolytic activity in the serum of patients after myocardial infarction. *Clin Chem* 1986; 32: 671-3.
170. Thomas-Moya E, Gianotti M, Liadino I, Proenza A. M Effects of caloric restriction and gender on rat Paraoxonase 1 activity. *J.N.Biocchemistry* 2006, 17:197-203.
171. Aviram M, Rosenblat M, Scott B, Erogul J, Sorenson R, Bisgaier CI, Newton RS, La Du B. Human serum paraoxonase (PON 1) is inactivated by oxidized low density lipoprotein and preserved by antioxidants. *Free Rad Biol & Med* 1999; 26: 892-904.
172. Mates JM, Perez-Gomez C, Nunez de Castro I. Antioxidant enzymes and human diseases. *Clin Biochem* 1999;32:595–603.
173. Miller GJ, Miller NE. Plasma high density lipoprotein concentration and the development of ischaemic heart disease. *Lancet* 1975; 1:16-8.
174. Durrington PN. *Hyperlipidaemia: Diagnosis and Management*. London, UK: Wright; 1989.
175. Miller NE, Ville A La, Crook D. Direct evidence that reverse cholesterol transport is mediated by high-density lipoprotein in rabbit. *Nature* 1985;314:109–11.
176. Aslan M. Helikobakter Piloni pozitif olan non ülser dispepsili hastalarda yüksek dansiteli lipoprotein antioksidan enzimleri olan Paraoksonaz ve Arilesteraz aktivitelerinin araştırılması. Harran Ü. İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Şanlıurfa, 2006.
177. Lopez DR, Locomte M, Moinet G, Patereau G, Lagarde M, Wiernsperger N. Reaction of metformin with dicarbonyl compounds. Possible implication in the inhibition of advanced glycation end product formation. *Biochemical Pharmacology* 1999; 58: 1765-1773.

178. Rousselot DB, Raji B, Walrand M, Gardes-albert D, Jore A, Legrand J, et al. An intracellular modulation of free radical production could contribute to the beneficial effects of metformin towards oxidative stress. *Metabolism* 2003; 52: 586-589. Reardon CA. Paraoxonase, a cardioprotective enzyme: continuing issues. *Curr Opin Lipidol* 2004;15:261-7.
179. Nakatsuji H, Kishida K, Funahashi T, Shimomura I; Senri Study II Group. Three month treatment with pioglitazone reduces circulating levels of thiobarbituric acid-reacting substances, a marker of reactive oxidative stress, without change in body mass index, in Japanese patients with type 2 diabetes. *Atherosclerosis*. 2010 Sep;212(1):243-5. Epub 2010 May 24. PubMed PMID: 20541758.
180. Hidaka T, Nakagawa K, Goto C, Soga J, Fujii Y, Hata T, Idei N, Fujimura N, Chayama K, Kihara Y, Higashi Y. Pioglitazone improves endothelium-dependent vasodilation in hypertensive patients with impaired glucose tolerance in part through a decrease in oxidative stress. *Atherosclerosis*. 2010 Jun;210(2):521-4. Epub 2010 Jan 4. PubMed PMID: 20064642.
181. Majithiya JB, Parmar AN, Balaraman R. Pioglitazone, a PPARgamma agonist Restores endothelial function in aorta of streptozotocin-induced diabetic rats. *Cardiovasc Res*. 2005 Apr 1;66(1):150-61. PubMed PMID: 15769458.
182. Majithiya JB, Parmar AN, Trivedi CJ, Balaraman R. Effect of pioglitazone on L-NAME induced hypertension in diabetic rats. *Vascul Pharmacol*. 2005 Oct;43(4):260-6. Epub 2005 Sep 15. PubMed PMID: 16168716.
183. Agarwal R. Anti-inflammatory effects of short-term pioglitazone therapy in men With advanced diabetic nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2006 Mar;290(3):F600-5. Epub 2005 Sep 13. PubMed PMID: 16159895.
184. Gumieniczek A. Modification of oxidative stress by pioglitazone in the heart of alloxan-induced diabetic rabbits. *J Biomed Sci*. 2005;12(3):531-7. PubMed PMID: 15959628.
185. Ishida H, Takizawa M, Ozawa S, Nakamichi Y, Yamaguchi S, Katsuta H, Tanaka T, Maruyama M, Katahira H, Yoshimoto K, Itagaki E, Nagamatsu S. Pioglitazone Improves insulin secretory capacity and prevents the loss of beta-cell mass in obese diabetic db/db mice: Possible protection of beta cells from oxidative stress. *Metabolism*. 2004 Apr;53(4):488-94. PubMed PMID: 15045697.

186. Saitoh Y, Chun-ping C, Noma K, Ueno H, Mizuta M, Nakazato M. Pioglitazone attenuates fatty acid-induced oxidative stress and apoptosis in pancreatic beta-cells. *Diabetes Obes Metab.* 2008 Jul;10(7):564-73. Epub 2007 Jun 26. PubMed PMID: 17593232.
187. Gumieniczek A. Effect of the new thiazolidinedione-pioglitazone on the development of oxidative stress in liver and kidney of diabetic rabbits. *Life Sci.* 2003 Dec 19;74(5):553-62. PubMed PMID: 14623026.
188. Gumieniczek A. Effects of pioglitazone on hyperglycemia-induced alterations in antioxidative system in tissues of alloxan-treated diabetic animals. *Exp Toxicol Pathol.* 2005 Mar;56(4-5):321-6. PubMed PMID: 15816361.
189. Hatipoğlu H, Tip 2 Diyabetes Mellitus Hastalarında Metformin+İnsülin Glargine ile Metformin+Sitagliptin Tedavilerinin Total Oksidatif ve Antioksidatif Durum ile Paraoksonaz ve Arilesteraz Aktivitelerine Etkilerinin Araştırılması, Harran Ü. İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Şanlıurfa, 2010.
190. Bunck MC, Cornér A, Eliasson B, Heine RJ, Shaginian RM, Wu Y, Yan P, Smith U, Yki-Järvinen H, Diamant M, Taskinen MR. Department of Internal Medicine, Section of Endocrinology, Diabetes Center, VU University Medical Center, Amsterdam, The Netherlands. *Atherosclerosis.* 2010 Sep;212(1):223-9. Epub 2010 Apr 29.
191. Pitkanen OM, Martin JM, Hallman M et al. Free radical activity during development of insulin dependent diabetes mellitus in the rat. *Life Science* 1992; 50(5): 335-339. 208.
192. Van Dam PS, Van Asbeck BS, Erkelens DW et al. The role of oxidative stress in neuropathy and other diabetic complications. *Diabetes Metabolism Reviews* 1995; 11(3): 181-192.
193. Bukan N, Sancak B, Yavuz Ö et al. Lipid peroxidation and scavenging enzyme levels in the liver of streptozotocin-induced diabetes rats. *Indian Journal of Biochemistry and Biophysics* 2003; 40(6): 447-450.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Diyabetes Mellitus

#### 2.1.1. Tanım ve Tarihçe

Diyabetes Mellitus insülin salgısının göreceli veya mutlak eksikliği ve/veya insülin direnciyle oluşan, hiperglisemiyle kendini belli eden, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizması bozuklukları ile karakterize progresif, kronik bir metabolizma hastalığıdır. Pankreastaki insülin sekresyonunun rölatif veya mutlak eksikliği, insülinin etkisizliği ya da insülin molekülündeki yapısal bozukluklar sonucunda oluşan DM, etiyojisi, genetik ve klinik tablosu ile heterojen özellikler taşır (18).

Diyabetes Mellitus bilinen en eski hastalıklardan biridir ve antik çağdan bu yana bilinmektedir. İsa'dan önce 1550 yılına ait Ebers papirüsünde diyabete benzer klinik bir durum tarif edilmiştir. Diyabet kelimesi ilk kez İsa'dan sonra 2. yüzyılda Kapadokya'lı Aretaeus tarafından kullanılmış ve hastalığın klinik tanımlaması yapılmıştır. Hintli hekimlerce, 5. ve 6. yüzyıllarda, idrarın şekerli olduğu fark edilmiş ve bu yıllarda diyabetin iki formu olduğundan bahsedilmiştir. İngiliz hekim Thomas Willis'in diyabetik idrarın tatlı olduğunu yeniden keşfetmesine kadar diyabet Avrupa'da uzunca bir süre ihmal edilmiştir. Yaklaşık 100 yıl sonra Liverpool'lu hekim Matthew Dubson idrardaki tatlılığın kaynağının glukoz olduğunu keşfetmiştir. Yunanca ve Latince'de bal anlamına gelen mellitus takısını ilk kullanan ise John Rollo olmuştur. 19. yüzyılda Fransız fizyolog Claude Bernard, diyabet ile merkezi sinir sistemi arasındaki bir bağlantıdan ve glukozun karaciğerde depolandığından bahsetmiştir. Pankreastan alınan dokularda küçük hücre kümeleri olduğunu ilk tanımlayan kişi Berlin'den Paul Langerhans olmuş ancak bu hücrelerin işlevi hakkında yorum yapmamıştır. Daha sonra Fransız Edouard Laguesse bu hücreleri Langerhans adacıkları olarak adlandırarak bu hücrelerin pankreasın endokrin dokusu olduğunu ve glukoz düşürücü bir hormon salgıladığını ileri sürmüştür. 1921 yılında ise Kanada Toronto Üniversitesi'nden cerrah Frederick G Banting, asistanı Charles H Best, biyokimyacı James B Collip ve fizyolog JJR Macleod'un ortak çalışmasıyla insülin bulunmuştur. Collip pankreastan insülin elde etmeyi başarmış ve ilk kez 1922 yılında insülin tedavisi uygulanmıştır. Banting ve

Macleod'a, 1923 Nobel tıp ödülü verilmiş, bu araştırmacılar da ödülleri Collip ve Best ile paylaşmışlardır. İnsülinin klinik pratiğe girmesinden sonra insülinin primer yapısını ve aminoasit dizilimini, İngiliz bilim adamı Frederick Sanger, açığa çıkarmış ve 1958 yılında da Nobel ödülünü almıştır. 1969 yılında Dorothy Hodgkin ve arkadaşları X ışınli kristallografi kullanarak insülinin üç boyutlu yapısını tanımlamışlar ve Nobel ödülü almışlardır. 1900'lü yıllarda hastalığın etiopatogenezi ile ilgili pek çok bilgi edinilmiş, halen de immünolojik ve genetik araştırmalar devam etmektedir (19).

### **2.1.2. Tanı ve Sınıflama**

Progresif ve kronik bir hastalık olan DM, tedavisi ömür boyu sürdüğü için kesin tanıdan emin olmak gerekmektedir. Herhangi bir stres, travma, enfeksiyon, miyokard infarktüsü gibi akut gelişen durumlarda ortaya çıkan ağır bir hiperglisemi, DM tanısı için yeterli kabul edilmez. Bu yüzden, akut geçici durum düzeldikten sonra doğrulayıcı testler yapılarak kesin tanıya gidilmelidir. Ayrıca tesadüfen asemptomatik hiperglisemi saptanan bir kişide de diyabet tanısı kan glukoz düzeyinin birkaç gün ara ile bakıldığında her seferinde de normal sınırların üzerinde bulunmasına dayandırılmalıdır. Tanısal kriterler (20) şunlardır:

1. Diyabet semptomları (poliüri, polidipsi, polifaji, noktüri, halsizlik, iştahsızlık, çabuk yorulma, açıklanamayan kilo kaybı, ağız kuruluğu, tekrarlayan inatçı mantar enfeksiyonları gibi) varlığında rastgele plazma glukozunun 200 mg/dl ve üzerinde olması.

2. Açlık plazma glukozunun en az 8 saatlik gece açlığını takiben 126 mg/dl ve üzerinde olması.

3. Standart 75 gram glukoz ile yapılan oral glukoz tolerans testi sonrası 2. saat değerinin 200 mg/dl ve üzerinde olması

Bu 3 kriter diyabet uzmanlarından oluşan uluslararası komitenin daha önceki tanı kriterlerini yeniden gözden geçirip düzenleyerek oluşturdukları son önerilerdir. Tanı yukarıdaki 3 kriterden biriyle konabilir, ancak daha sonraki bir gün yine bu 3 kriterden biriyle doğrulanmalıdır. Bozulmuş glukoz toleransı ise 2. saat glukozunun 140 mg/dl ile 200 mg/dl arasında olmasıdır. Yeni bir tanı kategorisi olarak bozulmuş glukoz toleransına, bozulmuş açlık glukozu ilave edilmiştir. Her iki terim de normal glukoz homeostazisi ile diyabet



arasındaki bir evreyi tanımlar. Bozulmuş açlık glukozu gece açlığını takiben plazma glukoz düzeyinin 100 mg/dl ile 126 mg/dl arasında olmasıdır (20).

Patogenezi ve etiyolojisinin giderek daha iyi anlaşılmasıyla, diyabetin sınıflaması da sürekli yenilenmektedir. Diyabetin bazı formlarında mutlak insülin eksikliği veya bozuk insülin salgılanmasına neden olan genetik bir kusur varken, diğer bazı tiplerinde ise temel özellik insüline karşı direnç oluşmasıdır. Diyabetin sınıflamasına ait ilk konsensus kararı 1979 yılında Ulusal Diyabet Çalışma Grubu tarafından yayınlanmış ve 1980 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından küçük değişikliklerle kabul edilmiştir. Önceleri sadece İnsülin-Dependent Diyabetes Mellitus ve Non-İnsülin Dependent Diyabetes Mellitus olmak üzere iki ana gruptan oluşan ve daha sonra genişletilen bu sınıflama, hastalığı hem patogeneze göre hem de tedavi ihtiyacına göre kategorize etmektedir. Ancak tip 2 diyabetli hastaların bir kısmının da zaman içinde insüline gereksinim duyması, tedaviye göre sınıflama yapılmasının zaman içinde kavram karmaşasına neden olmuştur. Öte yandan bu sınıflamanın bir diğer eksikliği de nadir görülen bazı diyabet tiplerini kapsamamasıdır. Bütün bu nedenlerle ve diyabetin patogeneze ait bilgilerin artması ile 1997 yılında Amerikan Diyabet Birliği (ADA) tarafından önerilen yeni sınıflama kabul görmeye başlamıştır. Buna göre diyabetin güncel sınıflaması tablo1’de özetlenmiştir (21,22).

### **2.1.3. Epidemiyoloji**

Son derece heterojen olan, kronik, yaygın hastalıklardan birisi tip 2 diyabetes mellitusdur. Tip 2 diyabetli hastaların sayısının tüm dünyada giderek artacağı ve en büyük artışında gelişmekte olan ülkelerde gerçekleşeceği tahmin edilmektedir. Son 50 yılda ABD’de tip 2 diyabet prevalansı hızlı bir artış göstermiştir. Bu artış siyahlar, İspanyol asıllı Amerikanlar ve özellikle Amerikan yerlilerinin olduğu azınlık toplumlarında en yüksek orandadır. ADA’nın yayınladığı istatistiksel verilere göre ABD nüfusunun %6.9’unda bozulmuş açlık glukozu, %5.9’unda kesinleşmiş diyabet ve %2.8’inde de henüz tanı konmamış diyabet olmak üzere toplam nüfusun %15’inde glukoz metabolizması bozukluğu olduğu belirtilmektedir. Yani ABD’de 16 milyon kişide insülin direnci, yaklaşık 18 milyon kişide diyabet vardır ve tanı konmamış ilave kişi sayısı da 5.2 milyon kadardır (3,23,24).

**Tablo 1. Diyabetin Güncel Sınıflaması**

---

1. Tip 1 diyabet
A. Otoimmün
B. İdiyopatik
2. Tip 2 diyabet
3. Diğer spesifik diyabet tipleri
A. Beta hücre fonksiyonlarına ilişkin genetik defektler
B. İnsülin etkisine ilişkin genetik defektler
C. Endokrinopatiler
D. İlaç ve kimyasal ajanlara bağlı diyabet
E. Ekzokrin pankreas hastalıkları
F. İmmün kaynaklı nadir diyabet formları
G. Diğer genetik sendromlar
4. Gestasyonel diyabet

---

Diyabetin prevalansı, Dünya nüfusunun giderek yaşlanmasına bağlı olarak kaçınılmaz bir şekilde artmaktadır. Örneğin NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey) verileri diyabetin prevalansının 20-39 yaş arası erkeklerde %1.6 iken, 75 yaş üstü erkeklerde %21.1 olduğunu göstermiştir (25).

1997 yılında Türkiye’de yapılan 20 yaş üzerinde 25 bine yakın kişinin katıldığı ve tüm bölgeleri kapsayan Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışmasında (TURDEP) diyabet prevalansının %7.2 olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca bu çalışmada, diyabetin kadınlarda erkeklere göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu ve kentlerde yaşayanlarda, kırsal alanda yaşayanlara göre daha yüksek oranda bulunmuştur (26).

Diyabetin prevalansı, Batı toplumlarında %3-5 oranında görülürken, ülkeler arasında ve farklı etnik gruplarda belirgin düzeyde değişiklik göstermektedir. Örneğin Papua Yeni Gine’deki kabilelerde, Eskimolar arasında veya Çin’de %1 olan prevalans Avustralya yerlilerinde, Mikronezya’daki Naurulularda %20-45’e kadar çıkabilmektedir (27). Aynı bölgede yaşayan farklı etnik kökene mensup bireylerde, prevalansdaki bu farklılıklar daha da belirginleşmektedir. Örneğin beyaz ırka göre Afrika kökenli Amerikalılarda 2 kat, yerli

Amerikalılarda 5 kat, Meksika kökenli Amerikalılarda 2.5 kat daha fazla tip 2 diyabetes Mellitus görülmektedir. Farklı toplumlarda görülen tip 2 diyabetin prevalansındaki bu çeşitlilik büyük olasılıkla çevresel ve genetik faktörlerden kaynaklanmaktadır (28).

Obezite, hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde giderek artmaktadır. Yine NHANES III kohort çalışmasında tip 2 diyabetli hastaların % 67'si fazla kilolu, yaklaşık yarısı obez bulunmuştur (29). Diyabet, sedanter yaşayan nüfusun artması ve fiziksel aktivitenin azalmasına paralel olarak büyük bir risk olarak karşımıza çıkmaktadır. NHS (Nurses Health Study) verileri orta düzeyde fiziksel aktivitenin diyabet gelişme riskini azalttığını göstermiştir (30). Diyabet gelişimi, yüksek glisemik yükü olan, liflerden fakir ve yağdan zengin yiyeceklerden oluşan diyetle ilişkilidir. PHS (Physicians Health Study) çalışmasında incelenen 42.504 kişiyle yapılan bir analizde yüksek yağlı diyet tüketiminin diyabet gelişimi için rölatif riskinin 1.59 olduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde NHS çalışmasında diyetle doymuş yağların az, tahıl kökenli liflerin ise fazla tüketilmesinin tip 2 diyabet riskini %33-50 azalttığı gösterilmiştir (31).

#### **2.1.4. Patogenez**

Tip 2 diyabetin klinik belirtileri her ne kadar 40 yaşın üzerinde ortaya çıksa da ve obezite ile ilişkili olsa da genetik faktörlerin patofizyolojide önemli bir rol oynadığı açıktır. Hem babasında hem de annesinde tip 2 diyabet olan veya monozigotik ikizinde tip 2 diyabet olan bir kimsenin yaşam boyu hastalık riski farklı sosyal çevrelerde büyütülseler bile % 80'e kadar çıkabilmektedir. Tip 2 diyabetli tek bir ebeveyne sahip olmak veya tek bir kardeşe sahip olmak yaklaşık %30 kadar bir risk artışı getirmektedir ki bu rakam genel popülasyondaki riskin 2-4 katı kadardır. Çevresel faktörler olmadan genetik faktörler tip 2 diyabetin gelişiminde tek başına yetersiz kalmaktadır. İnsülin duyarlılığını etkileyerek tip 2 diyabet gelişiminde rol oynayan çevresel faktörler arasında yüksek yağ içerikli ve düşük lifli diyet, visseral obezite, fiziksel hareketsizlik yer alır (32-33).

İnsülin sekresyonunu ve insüline karşı doku yanıtını olumsuz biçimde etkileyen, çevresel ve genetik faktörlerin karşılıklı olarak etkileşimi, tip 2 diyabetin patogenezinde rol oynamaktadır. İnsülin direnci ve bozulmuş beta hücre fonksiyonu, tip 2 diyabet ortaya

çıkmadan önce mevcuttur ve hastalığın ortaya çıkacağını öngören göstergelerdir (34,35).

Pankreas beta hücrelerinin insülin sekresyonu sürecinde iki faz dikkati çekmektedir. Biri hızlı, diğeri yavaş ve sürekli insülin salgı fazıdır. İnsülin pulsatil olarak salgılanmaktadır. İnsülin sekresyonunda birinci fazın yokluğu ve pulsatil salgı düzenindeki değişimler tip 2 diyabet gelişim sürecindeki beta hücre fonksiyon bozukluğunun ilk belirtilerini yansıtır ve genellikle de klinik belirtiler ortaya çıkmadan önce tespit edilebilir. İnsülin tarafından uyarılan glukoz uptake'inde azalma veya insülin direnci, tip 2 Diyabetes Mellitus gelişiminde en erken tespit edilen fonksiyonel bozukluklardır. Örneğin Martin ve arkadaşlarının yaptığı prospektif bir çalışmada, her iki ebeveyni de tip 2 diyabet hastası olan çocuklarda, insülin duyarlılığı ile birlikte insülin sekresyon şekillerini araştırmışlardır. Araştırmacılar her beş yılda bir çocukları incelemiş ve insülin duyarlılığındaki azalmayı, tip 2 diyabet ortaya çıkmadan 20 yıl öncesinde tespit etmişlerdir. Buna karşılık, insülin sekresyonundaki değişiklikler ise aşikar diyabet başlangıcından sadece 3-5 yıl önce tespit edilebilmiştir. Dolayısıyla tip 2 diyabet tanısı konulduğunda hem insülin sekresyonunda bozukluk hem de insülin işlevinde azalma mevcuttur (36).

İnsülinin etkinliği, tip 2 diyabetli hastalarda, sadece glukoz kullanımıyla ilgili olaylarla sınırlı değildir. Aynı zamanda mitokondride enerji tüketimi veya solunum hızı, adipositlerin farklılaşmasını, metabolik olarak aktif ve inaktif kas hücrelerinin oluşumunu, hücre büyümesini etkileyen genlerin regülasyonunda da insülinin etkisi söz konusudur. Bu nedenle gen ekspresyonundaki değişiklikler sadece hücrenin insülin direncinde rol oynamazlar. Beraberinde insülin direnci ile ilişkili, hipertansiyon, lipid bozuklukları, obesite, artmış kardiyovasküler risk gibi diğer klinik durumların gelişimiyle ilişkili moleküler değişikliklerde de rol oynarlar. Bu nedenle insülin duyarlılığı hipertansiyon, dislipidemi, obesite, ve kardiyovasküler risk faktörleri arasında muhtemelen genlerle düzenlenen bir bağlantı söz konusudur (37).

Adipoz dokunun sadece trigliserid olarak depolanan enerji kaynağı olmayıp aynı zamanda tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-alfa), adiponektin, resistin ve leptin gibi pek çok sitokin ve peptit salgılayan aktif bir endokrin organ olduğunun anlaşılması, anormal glukoz metabolizmasının patogeneğinde adipoz dokunun çok güçlü rolü olduğunu düşündürmektedir. Bu sitokin ve peptidler kas ve karaciğerde enerji metabolizması ile birlikte enerji alımı ve insülin duyarlılığını düzenlerler. Ayrıca adipoz doku, TNF-alfa ve interlökin-6 (İL-6) gibi inflamatuvar moleküller yanında kan basıncı ve koagülasyona etki eden

mediatörleri salgılar. McGarry ve Unger yaptıkları bir çalışmada hücre içi lipid birikiminin bazı hücrel sinyalizasyon yollarını ve fonksiyonlarını bozduğunu ve bu durumun insülin direncine ciddi bir katkıda bulunacağını ortaya atmışlardır. Son klinik çalışmalar karaciğerin hücre içi lipid içeriğinin insülin direnciyle ilişkisi nedeniyle metabolik sendromun bir özelliği olabileceğini göstermektedir. Son deneysel araştırmaların sonuçları pankreas beta-hücrelerindeki hücre içi lipid metabolizmasının, insülin sekresyonunun düzenlenmesinde rol aldığını göstermiştir. Bu nedenle hücre içi lipid homeostazisinde oluşabilecek primer ve sekonder değişiklikler tip 2 diyabet ve insülin direnciyle ilişkili durumların patogeneğinde rol oynayabilmektedir (38-41).

## **2.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus ve Kronik Komplikasyonları**

Tip 2 diyabetes Mellituslu hastaların çeşitli doku ve organlarında bazı biyokimyasal, fonksiyonel ve morfolojik değişiklikler oluşur. Kronik komplikasyonlar, tip 2 diyabetin mortalite ve morbiditesinden esas sorumlu olan, birçok organı tutan, hastanın yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen ve erken ölümlerle sonuçlanabilen önemli sorunlardır. Tip 2 diyabetle ilişkili kronik komplikasyonlar tablo 2’de sınıflandırılmıştır (42).

Diyabet süresinin uzunluğu, kronik komplikasyonların meydana gelmesinde rol oynamaktadır. Ayrıca makrovasküler komplikasyonların gelişiminde hiperglisemi yanında eşzamanlı olarak bulunabilen diğer tüm klasik risk faktörlerinin varlığında son derece önem taşımaktadır (43). Epidemiyolojik çalışmalar glikozile hemoglobin (A1c)’deki %1’lik azalışın mikrovasküler komplikasyonda %37, periferik vasküler hastalık riskinde %43, koroner hastalık riskinde %14 ve diyabet nedeniyle ölüm riskinde %21’lik bir risk azalması olduğunu göstermiştir (44).

**Tablo 2. Tip 2 diyabetle ilişkili kronik komplikasyonlar**

---

Vasküler Komplikasyonlar

Makrovasküler Komplikasyonlar

Hızlanmış koroner ateroskleroz

Hızlanmış serebral ateroskleroz

Hızlanmış periferik vasküler hastalık

Mikrovasküler Komplikasyonlar

Nefropati

Retinopati

Nöropati Sendromları

Otonom nöropati

Sensörimotor nöropati

Mixt Vasküler ve Nöropatik Hastalıklar

Ayak ve bacak ülserleri

---

### **2.3. Tip 2 Diyabet ve Vasküler Hastalık**

Yaygın arteriosklerotik damar hastalığına, trombogenez ve inflamatuvar ortama yatkınlık oluşturması nedeniyle tip 2 DM; gerçek bir vaskülopati durumudur. Tip 2 DM, vasküler komplikasyonları nedeniyle morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden biridir. UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) tip 2 DM olan hastalarda makrovasküler komplikasyon riskinin (inme, miyokard infarktüsü ve periferik arter hastalığı gibi) mikrovasküler komplikasyonlardan (retinopati, nefropati gibi) 4 kat daha fazla olduğunu göstermiştir. UKPDS, tip 2 diyabetik hastalarda, kronik komplikasyonları azaltmak için, planlanarak yapılmış, uzun süreli ve en geniş çalışma olup, 23 merkezde 5102 vaka 10 yıl süreyle izlenmiştir. Bu çalışma sonucunda iyileştirilmiş glukoz seviyeleri ile mikrovasküler

komplikeasyonlarda %25 oranında azalma görülmüş olup aynı zamanda miyokard infarktüsü ve ani ölüm riskinde %16 düzeyinde azalma olmak üzere makrovasküler komplikeasyon insidansı da azalmıştır. UKPDS çalışmasında A1c düzeylerindeki her % 1'lik düşüş ile kalp yetersizliği gelişiminde %16, miyokard infarktüsü prevalansında %14, inme gelişiminde %12, alt ekstremitte amputasyonlarında %43 risk azalması olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada ayrıca iyi glisemik kontrol ile mikroalbuminüri gelişiminde %34 risk azalması görülmüştür. Aynı şekilde sıkı kan şekeri kontrolüyle nöropati oluşması ve ilerlemesinde belirgin azalma görülmüştür. UKPDS ve bazı epidemiyolojik çalışmaların sonucunda; A1c düzeyinin %7 ve sistolik kan basıncının 130 mmHg'nın altında olmasının kronik komplikeasyon riskini azalttığı görülmüştür (45).

Tip 2 diyabetik hastalarda, hemodinamik ve metabolik faktörlerin karşılıklı etkileşmesiyle, damar yataklarında bazı sitokinler ve büyüme faktörlerin salınımı uyarılarak, makrovasküler komplikeasyonlara neden olmaktadır. Örneğin endotelin-1 (ET-1) ve anjiyotensin II (AII) gibi vazoaaktif hormonlar sitokinlerin güçlü birer uyarıcısıdır. Yakın tarihte yapılan çalışmalarda, bu hormonların inhibe edilmesiyle büyüme faktörlerinin salınımının engellenip, bazı organların korunmasının mümkün olabileceği görülmüştür. Sitokinlerin oluşumu ve etkilerinin inhibisyonu, gelecekte diyabetin vasküler komplikeasyonlarının önlenmesinde yeni ufuklar açabilir (46,47).

Tip 2 diyabetin makrovasküler yapılarıdaki primer etkisi tromboza yatkınlık oluşturması ve hızlanmış ateroskleroza neden olmasıdır. En sık olarak serebral, koroner ve periferik arterler etkilenir. Tip 2 diyabetli hastalarda, pek çok ilave risk faktörü, makrovasküler hastalığın gelişmesine katkı sağlar. Hipertansiyon ve hiperlipideminin yanında, diyabet tanısı konmadan önce de var olan aterogenezi başlattığı düşünülen insülin direnci burada kritik öneme sahip olmaktadır (48,49). Danimarka'da 160 tip 2 diyabetli hastanın ortalama 4 yıl boyunca izlendiği bir çalışmada glisemik kontrole ek olarak kan basıncı ve lipid profiline yönelik farmakolojik ve nonfarmakolojik tedavi yaklaşımları ile kronik makrovasküler ve mikrovasküler komplikeasyonlarda anlamlı bir azalma olduğu gösterilmiştir (50).

Mikrovasküler anormallikler sistemik bir bozukluk olarak meydana gelir ve mikrovasküler hastalığın prezantasyonu etkilenen dokunun işlevi ve yapısına göre değişiklik göstermektedir (retinopati ve nefropati gibi). Örneğin, nonproliferatif diyabetik retinopatide

mikroanevrizma oluşumu ve perisit kaybı görülmekte, vasküler bariyer işlevi azalmakta ve kapiller tıkanıklık oluşmaktadır. Mikrovasküler anormallikler iskemik bir alan oluşturur, böylece oluşan hipoksik ortama retina, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) salınımını artırır. Bu cevap da neovaskülarizasyonu arttırmaktadır (51).

Diyabetik nefropatide intraglomerüler basınç artışı ve extrasellüler matriks proteinlerinin glomerülde artışı bazal membran kalınlaşmasına, mezengial genişlemeye ve glomerüler hipertrofiye sebep olur. Bu değişiklikler glomerüler filtrasyon hızında azalmaya ve glomerüloskleroza neden olmaktadır. Diyabetik nefropati, vakaların % 30-40' ında, diyabet seyrinde gelişmektedir ve ABD'de son dönem böbrek yetmezliğinin en sık sebebidir. Son dönem böbrek yetmezliği olan hastaların % 50'sinden fazlası diyabetlidir. Normal popülasyona göre, nefropatisi bulunan diyabetik hastaların ölüm riski, 100 kat daha fazladır (52,53).

Glukoz konsantrasyonlarının yüksek olması proteinlerin amino gruplarının glikozillenmesine ve ileri glikozilasyon son ürünlerin (AGE) oluşmasına yol açmaktadır. AGE'lerin oluşması ve depolanmasının kronik dönemde oluşan mikrovasküler komplikasyonların gelişimine katkı sağladıkları düşünülmektedir. AGE'ler reseptörlere bağlanmakta ve endotel hücrelerinde veya makrofajlarda sinyal transdüksiyonunda değişikliklere neden olmaktadır. Oksidan maddeler ve AGE'lerin VEGF ekspresyonunu arttırdığına yönelik yeni bulgular vardır. VEGF vasküler permeabiliteyi arttırmakta ve retinada anjiogeneze neden olmaktadır (54,55). AGE'ler ayrıca bazı sitokinlerin salınımını artırarak da makrovasküler komplikasyon gelişmesine katkıda bulunur (50).

Tip 2 diyabetli hastalarda glukozun otooksidasyonu, proteinlerin glikozillenmesi ve serbest radikal oluşumu gibi pek çok farklı yolla oksidan maddeler oluşmaktadır. Bu oksidan maddeler proteinlerin çapraz bağlanması ve LDL oksidasyonunda artış gibi pek çok hücrel işlevleri etkilemektedir. Oksidanların artması NO'nin azalmasına neden olur. NO azalması da vazokonstriksiyon ve hipoksiye sebep olmaktadır. Yakın zamanda yapılmış olan diyabetik retinopati çalışmasında antioksidan olarak E vitamini kullanımının retinal kan akımını normale getirdiği görülmüştür (56).

Hiperglisemiyle birlikte sinyal iletiminde de bazı değişiklikler meydana gelmektedir. Bu anlamda üzerinde en çok çalışılan moleküller protein kinaz C (PKC) ve diaçilgliserol (DAG)'dir. Hiperglisemi PKC ve DAG etkinliğini artırarak bazal membran kalınlaşması, permeabilite artışı, damarların kasılabilirliğinde azalma, anjiogeneze artış, koagülasyon



bozukluğu ve kardiyomiyopati gibi pek çok olayda rol oynar (57).

Hiperglisemi, aldoz redüktaz enzim aktivitesini arttırarak, daha fazla glukozun sorbitole dönüşmesine sebep olur. Aldoza redüktaz enzimi en fazla retina, böbrek ve sinirlerde bulunur. Bu yüzden bu organlarda metabolik değişikliklere yol açmaktadır. Aldoza redüktaz enzim aktivitesindeki artışın diyabetik nöropatideki rolü pek çok çalışmaya konu olmuştur (58).

#### 2.4. Tip 2 Diyabetes Mellitus ve Oksidatif Stres

Atom yörüngesinde çok reaktif özellikte çiftlenmemiş elektron bulunduran moleküllere serbest radikal denir. Atomlardaki elektronlar yörünge denilen boşluklarda hareket ederler. Her yörüngede birbirine zıt yönde hareket eden iki elektron bulunur (59). Serbest radikal reaksiyonları bağışıklık sistemi hücrelerinden makrofaj ve nötrofil gibi hücrelerin savunma mekanizması için gerekli olsa da, serbest radikallerin gereğinden fazla üretilmesi dokularda hasar ve hücre ölümüne yol açmaktadır (60).

Serbest radikallerin diğer oluşma şekli ise moleküllerdeki kimyasal bağlar, homolitik olarak parçalanıp bunun sonucu elektronlardan her birinin farklı atomlar üzerinde kalmasıdır (61,62).

Diyabetes Mellitus, kronik, metabolik bir bozukluk, aynı zamanda da artmış bir oksidatif stres durumudur. Diyabetteki artan serbest radikaller nükleik asitler, proteinler ve lipidlerle oksidatif yolla etkileşip membran bütünlüğünün bozulmasına, proteinlerde fonksiyonel ve yapısal değişikliklere neden olur. Vücuttaki metabolik reaksiyonların ürünü, serbest radikal ve nonradikal gruptaki reaktif oksidan maddelerdir. Bu maddeler arasında hidroksil radikali ( $\text{OH}^\cdot$ ), süperoksit oksijen radikali ( $\text{O}_2^\cdot$ ), hidrojen peroksit ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) ve lipid peroksitler gibi reaktif oksijen türevleri (ROT) ile peroksinitrit ( $\text{ONOO}^\cdot$ ) gibi reaktif nitrojen oksit türevleri (RNOT) yer alır. Normalde oksidanlarla antioksidanlar belirli bir denge halindedir. ROT ve RNOT'nin aşırı üretimi veya antioksidan aktivitenin azalması durumunda oksidatif stres oluşur. Bu dengenin oksidanlar lehine kayması halinde kaymanın derecesine göre oksidatif stres hafif, orta veya şiddetli olabilir. Organizma bu zararlı radikallerin etkisine karşı koyabilmek için enzimatik ve nonenzimatik antioksidan defans sistemlerine sahiptir.

Serbest radikaller ve antioksidanlar arasındaki dengenin serbest radikaller lehine bozulması ile ortaya çıkan oksidatif stresin diyabetin makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlarına neden olduğu veya patogenezinde rol aldığı düşünülmektedir. Antioksidan özelliği olan bazı ilaçların diyabet tedavisine eklenmesinin, serbest radikallerin etkisiyle başa çıkabilmede fayda sağlayacağını iddia eden araştırmalar da vardır (63-65).

DM'de oksidatif strese yol açan serbest radikaller;  $\text{OH}^-$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$ ,  $\text{O}_2^-$ ,  $\text{ONOO}^-$  ile birlikte bakır ve demir gibi geçiş metallere, Moleküler oksijenin indirgenmesinde  $\text{O}_2^-$  ara basamaktır. Bu radikalın moleküler düzeydeki önemli bir özelliği de sekonder olarak ürettiği radikallerdir.  $\text{O}_2^-$ , doğal oksijen molekülünün başka bir molekülden elektron almış halidir ve mitokondrial elektron transport zincirinde redükte nikotinamid adenin dinükleotid (NADH)'ın nikotinamid adenin dinükleotid ( $\text{NAD}^+$ )'a okside olması ile üretilir. Ayrıca pek çok oksidaz tarafından da üretilen  $\text{O}_2^-$ , genellikle anyon şeklinde tarif edildiği halde ortamın pH'sına bağlı olarak katyon haline dönüşebilir.  $\text{O}_2^-$  bir serbest radikal olduğu halde direkt olarak çok zararlı değildir. Asıl önemi, geçiş metal iyonlarının indirgeyicisi ve  $\text{H}_2\text{O}_2$  kaynağı olmasıdır.  $\text{O}_2^-$ , apoptozis, nötrofillerin bakterisidal aktivitesi, inflamasyon ve vasküler fonksiyonların düzenlenmesi gibi yararlı etkilere de sahiptir. Azalmış  $\text{O}_2^-$  düzeyleri bakteriyel enfeksiyonlara yatkınlığa neden olur.  $\text{O}_2^-$  düzeyleri artarsa SOD enzimi ile  $\text{H}_2\text{O}_2$  ve oksijene dönüştürülerek azaltılır. Böylece hücredeki  $\text{O}_2^-$  düzeyleri belirli bir denge halinde tutulmaktadır. Hiperglisemi durumunda hücre metabolizmasının dengesi bozulmakta ve  $\text{O}_2^-$  üretimi artmaktadır. Adenozin trifosfat (ATP) üretimi inhibe edilir, elektron transport zinciri yavaşlar ve diyabetin komplikasyonları gelişmeye başlar. Doğal oksijen molekülü bir başka molekülden iki elektron almışsa peroksit oluşur, peroksit molekülü de iki hidrojen molekülü ile birleşirse  $\text{H}_2\text{O}_2$  oluşur. Ayrıca  $\text{H}_2\text{O}_2$ , SOD enzimi ile süperoksitin dismutasyonu veya spontan olarak da oluşabilir. Uzun ömürlü bir oksidan olan  $\text{H}_2\text{O}_2$  aslında bir radikal değildir, membranla korunan yapılara kolaylıkla ulaşır burada  $\text{O}_2^-$  ile reaksiyona girerek en reaktif ve zararlı radikal olan  $\text{OH}^-$  radikali oluşturmak üzere yıkılır.  $\text{H}_2\text{O}_2$  başka bir yolla da serbest  $\text{Fe}^+$  ile reaksiyona girer, bu reaksiyonda demir okside olurken  $\text{OH}^-$  radikali oluşur. Bu da doku hipoksisi ve endotel hasarına yol açar ve vazodilatasyon kaybına neden olur. Bilinen en reaktif radikal olan  $\text{OH}^-$  radikali organik asitler, amino asitler, karbonhidratlar ve fosfolipidlerle reaksiyona girebilir (64,66).

$\text{NO}$ , vasküler tonusun regülasyonunda aktif rol oynar. Bazı durumlarda bir antioksidan gibi davranır ve hücreyi lipid peroksidasyonundan korur.  $\text{O}_2^-$  düzeylerinin arttığı

durumlarda  $O_2^-$  ile reaksiyona girerek bir prooksidan olan  $ONOO^-$  e dönüşebilir (64,67).

Moleküllerden hidrojen iyonunun uzaklaştırılmasıyla serbest radikal zincir reaksiyonları başlar. Lipid peroksidasyonu olarak bilinen doymamış yağ asitlerinin hücre membranlarında ve lipoproteinlerdeki oksidasyonu, serbest radikal zincir reaksiyonu için iyi bir örnek oluşturur. Bu reaksiyon ateroskleroz gelişiminde önemli rol oynar (68). Membranda bulunan yağ asitleri ve kolesterolün doymamış bağları serbest radikallerle reaksiyona girip peroksidasyona neden olur. Böylece zincirleme reaksiyonlar sonucunda oluşan lipid peroksitler daha sonra malondialdehit gibi yıkım ürünlerine dönüşürler. Bu yıkım ürünleri de DNA ve proteinlerle reaksiyona girebilme özelliğine sahiptir ve ayrıca mutajeniktir (69,70).

Serbest metal iyonları, geçiş metalleri olarak bilinen demir ve bakır gibi elektron alıp verir, radikal reaksiyonlarını hızlandırır ve diyabetteki oksidatif stres artışında rol oynarlar. Bu metal iyonları lipid peroksidasyonu sırasında da rol oynarlar ve daha az zararlı olan radikalleri daha zararlı hale getirirler. Fenton reaksiyonu olarak bilinen bu reaksiyonda  $Fe^{+2}$  iyonları,  $H_2O_2$ 'i indirgeyip  $OH^-$  radikali oluşturmaktadır. Transferin bu reaksiyonu inhibe eder. Seruloplazmin ise  $Fe^{+2}$  'yi  $Fe^{+3}$  'e oksitler ve  $Fe^{+3}$  'ün transferine bağlanmasını kolaylaştırır. Yapılan çalışmalarda diyabetik hastalarda serum transferin düzeylerinin azalmış, seruloplazmin düzeylerinin artmış olduğu bildirilmiştir. Diyabette, lipid peroksidasyonunu ve serbest radikal reaksiyonlarını hızlandırabilen  $Fe^{+2}$  artışına cevap olarak seruloplazmin düzeyleri de artar. Diyabetli hastalarda,  $OH^-$  oluşumunu azaltan transferrin düzeylerinin azalmış olması, diyabetteki oksidatif strese önemli katkı sağlar. Ayrıca sağlıklı kişilerdeki transferin ile seruloplazmin arasındaki negatif ilişki diyabetik hastalarda bozulmuştur (66,71,72).

Vücutta eksojen ve endojen kaynaklı antioksidan sistemler vardır Bu sistemler reaktif oksijen radikallerinin ortaya çıkmasını ve bunların meydana getirdiği hasarı önler. Oksidan maddelerin sebep olduğu doku hasarı hem hücre içi hem de hücre dışı savunma sistemleri ile engellenmeye çalışılır. Seruloplazmin, transferin, albümin, bilirubin, ürik asit hücre dışı savunma sistemindeki bazı moleküllerdir. Hücre içi serbest radikal toplayıcı enzimler ise asıl antioksidan savunmayı oluştururlar. Bu enzimler SOD, glutatyon peroksidaz, glutatyon redüktaz, glutatyon-S-transferaz, PON1, sitokrom oksidaz ve katalazdır. Bu enzimlerin fonksiyonu için çinko, bakır, ve selenyum gibi eser elementler de gereklidir. Bunların dışında vitamin A ve C, beta-karoten, tiyoller, flavanoidler, koenzim Q da antioksidan maddelerdir.

Sentetik antioksidanlar grubundaki maddeler, allopurinol, probukol, penisilamin, deferoksamin, N-asetilsistein ve butil-hidroksitoluendir (73). Beta hücreleri oksidatif strese en duyarlı yapılardan biridir. Beta hücrelerindeki hasarın, hipergliseminin direkt toksik etkilerinden kaynaklandığı düşünülmektedir (74).

Katalaz, SOD, glutatyon peroksidaz gibi antioksidan enzimlerin ekspresyonlarının ve antioksidan kapasitelerinin böbrek, karaciğer, iskelet kası ve adipoz doku gibi dokularla kıyaslandığında pankreas adacık hücrelerinde en düşük düzeyde olduğu bildirilmiştir (75,76). Araştırmacılar tarafından, hidrojen peroksidin yüksek reaktiviteye sahip bir ROT olan OH<sup>-</sup> radikale dönüşmesi sonrasında, insülin reseptör sinyal sistemi üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir. Ayrıca glikasyon aracılı serbest radikal üretiminin, beta hücre apoptozuna yol açtığı ve insülinin gen transkripsiyonunu azalttığını gösteren çalışmalar da bu görüşü desteklemektedir (77,78).

Hiperglisemiye bağlı ROT üretimi üç ana mekanizma ile gerçekleşmektedir (79). Bunlardan birincisi glukozun otooksidasyonu ve O<sub>2</sub><sup>-</sup> üretimidir. Burada bir geçiş elementinin varlığında glukoz O<sub>2</sub><sup>-</sup> anyonuna ve reaktif ketoaldehitlere çevrilir. Zincirleme birtakım reaksiyonlar sonucunda O<sub>2</sub><sup>-</sup> radikalinin H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> üzerinden son derece reaktif olan OH<sup>-</sup>radikali oluşturulur. Hücre içi glukoz oksidasyonu, NADH'nın açığa çıkmasına neden olur ve NADH solunum zincirinde oksidatif fosforilasyon yoluyla ATP üretimi için gerekli enerjiyi sağlamak için kullanılır. O<sub>2</sub><sup>-</sup>radikali, solunum zincirindeki bu reaksiyon sırasında açığa çıkar. O<sub>2</sub><sup>-</sup> radikali üretimi hiperglisemi varlığında bu yolla artar. Başlıca hücre içi ROT üretim kaynağı mitokondriyal solunum zinciridir. Son yıllarda yapılan çalışmalar artmış mitokondriyal ROT üretiminin, diyabetteki patolojilerin birçoğu ile ilişkili olduğunu desteklemektedir (80-82).

ROT üretimi ve diyabet arasındaki ikinci mekanizma proteinlerin glikasyonu ve AGE oluşumudur. Yüksek glukoz konsantrasyonları ile proteinler karşılaştıklarında, nonenzimatik yollarla kontrolsüz glikasyon reaksiyonlarına neden olur. Glikasyona uğrayan protein, moleküler oksijene bir elektron vererek serbest oksijen radikali oluşumuna sebep olur (83). Proteinlerin ve glukozun ve amino grupları arasında spontan gelişen nonenzimatik glikasyon reaksiyonları sonucunda önce Schiff bazları sonrasında ise daha stabil olan Amadori ürünleri oluşur. AGE'ler, amadori ürünlerinin oluşumundan sonra meydana gelir (84). AGE'ler ET-1 aracılığıyla vazokonstriksiyonu arttırarak endotel hasarına yol açarlar ve kompleks birtakım biyokimyasal mekanizmalarla serbest radikal üretimine de yol açar. AGE'ler ayrıca AGE reseptörleri yoluyla oksidatif stresi indükleyebilme, NFkB gibi redoks duyarlı transkripsiyon

faktörlerini aktive etme, adezyon moleküllerinin ekspresyonlarını arttırabilme ve proteinlerin yapı ve fonksiyonlarını değiştirebilme gibi etkileri de vardır (85,86).Hiperglisemi aracılı ROT üretiminde üçüncü mekanizma ise poliol yoludur. Hiperglisemi poliol yoluyla sorbitol üretimine neden olmaktadır. Bu yolda görevli enzim olan aldoz redüktaz aktivitesi için nikotinamid adenin dinükleotid fosfat hidrojen (NADPH) kullanıldığından hücre içi NADPH tüketilir. Ayrıca okside glutatyonun redükte forma dönüştürülebilmesi için ve NO sentezi için de NADPH gereklidir. Sonuç olarak sorbitol yolunun aktifleşmesi ve NADPH düzeylerinin azalması hücrenin antioksidan kapasitesinin azalmasına neden olmaktadır (87).

## **2.5. Paraoksonaz /Ariesteraz (PON 1)**

### **2.5.1. Tarihçe**

Paraoksonaz, ilk olarak 1953 yılında Aldridge W.N. tarafından p-nitrofenil asetat, propiyonat ve butirat'ı hidroliz eden A-esteraz olarak tanımlanmıştır (88). 1965 yılında, Ooms A.J. ve Boter HL tarafından, paratyon ve paraokson hidrolizindeki stereospesifikliği ile tanımlanmıştır (89). 1973 'te bir grup Alman araştırıcı, ilk olarak insan serum paraoksonazını genetik olarak saptamıştır. 1985 yılında Mackness ve arkadaşları, HDL-kolesterol ayrımı esnasında lipoprotein fraksiyonunda ariesteraz aktivitesine rastlamışlardır (90,91).

Paraokson, klormetil paraokson ve metil paraoksona yüksek derecede secicilik gösterdiği için, paraoksonaz olarak adlandırılmıştır. 1985 yılına kadar paraoksonazın norotoksik olan organofosfatlar üzerine etkisi incelenmiş, saflaştırılması yapılmış ve detoksifikasyondaki rolü araştırılmıştır (92).

### 2.5.2. Genetik ve polimorfizm

İnsanda 7. kromozomun uzun kolunda q-21.3 ve q-22.1 arasında tanımlanabilen paraoksonaz gen ailesinin PON1, PON2 ve PON3 şeklinde 3 üyesi bulunur. Gelişimsel açıdan bakıldığında, gen duplikasyonu sonucu oluşarak yapısal benzerlik gösterdikleri görülür. PON1, PON2 ve PON3 genlerinin memeliler arasında; nükleotid seviyesinde benzerlikleri %81-90 iken aminoasit seviyesindeki benzerlikleri %79-90 dır.

PON2 ve PON3, hakkında yapılan araştırmaların azlığı nedeniyle PON1 kadar iyi anlaşılamamışlardır. PON2 hücre içi yerleşimlidir. PON1 ve PON3 genlerinin ürünü plazmada yer alır (93, 94). Son yıllarda, PON2 ve PON3 gen ailesinin PON1'in HTLase 18 aktivitesine katkıda bulunduğu, PON2 ve PON3' un de en az PON1 kadar değerli olduğu belirtilmiştir (95).

### 2.5.3. Yapı ve etki

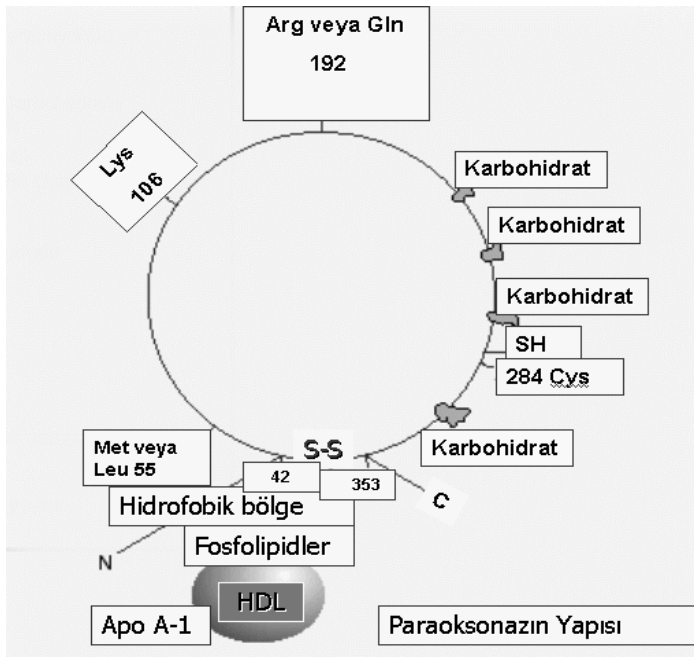
İnsan serum paraoksonazı; karaciğerden sentezlenen, HDL'nin içerdiği apo A-1 ile yakın ilişkileri olan, lipid peroksidasyon ürünlerinin birikmesini azaltan diğer bir deyişle LDL'deki okside olmuş lipidleri hidroliz eden, antioksidan etki gösterdiği bilinen esterazdır. Organofosfatların hidrolizini katalizler (93).

PON1, HDL'ye bağlıdır. Başlıca görevi oksidatif stresin zararlı etkilerinden HDL'yi korumaktır. Bu nedenle, bir çok çalışma HDL bağımlı PON1'in yalnız LDL oksidasyonunu değil, aynı zamanda HDL oksidasyonunu da engellediğini göstermektedir (96).

Karaciğer, barsak, böbrek ve serumda HDL' ye bağlı, yaygın olarak bulunur (97, 98). Ayrıca akciğer, beyin, konformasyonunu sağlayarak korunmasında rol oynadığı düşünülmektedir. Hayvanlarda birçok dokuda özellikle karaciğer, böbrek, ince barsak ve plazmada bulunur. Akut faz reaktanları, gebelik ve apo A-1 metabolizmasını etkileyen bozukluklardan etkilenmektedir (99).

Serum ya da EDTA'sız plazma, enzim aktivitesini ölçmede gereklidir. PON 1 enzim aktiviteleri, Ca 'a bağımlı olma özelliğiyle Co , Mn , Mg kullanan diğer A esteraz tipi enzimlerden ayrılır(99).

Yaşa bağlı olarak insan serum paraoksonazı azalma gösterir (100). Birçok nedene bağlı olarak serum düzeyleri değişebilir ve enzimatik aktivite bireyler arasında 10-40 kat değişkenlik gösterir (101). Yenidoğan ve prematur infantlarda erişkin düzeylerine göre serum enzim aktivitesi daha düşüktür. Erişkin düzeylerine doğumdan bir yıl sonra ulaşılır. Fetus'un karaciğer ve dalağında enzim aktivitesi gösterilmiştir (102,103). Yapısı şekil 1'de gösterilmiştir (104).



**Şekil 1:** İnsan Serum Paraoksonaz Enziminin Yapısı

#### **2.5.4. PON1'in Diğer isimleri**

PON1, paraoksonaz, A-esteraz, organofosfat hidrolaz, organofosfat esteraz, esteraz B1, esteraz E4, paraokson esteraz, pirimifos-metilokson esteraz, fosfotriesteraz, paraokson hidrolaz, organofosforik asid anhidraz olarak da adlandırılır (105).

#### **2.5.5. PON 1 ve Çeşitli Hastalıklar**

Hipertansiyon (HT) ve diyabetik retinopati gelişen olgularda izlenen düşük serum PON1 aktivitesi, lipid peroksidasyonuna artmış yatkınlıktan kaynaklanmaktadır Oksidatif stres ve ateroskleroza hipergliseminin zemin hazırladığı düşünülürse, DM'li olgularda serum PON1'in rolü ortaya çıkar. PON1192RR ve PON155LL genotipleri insülin dependent diyabetes mellitus 'lu olgularda daha sık görülmüştür. Ancak yapılan bir çalışmada DM, böbrek yetmezliği, hiperkolesterolemi gibi KAH ile ilişkisi olduğu bilinen hastalıklarda düşük serum PON1 aktivitesinin genotipten bağımsız olduğu belirtilmiştir (106).

#### **2.6. Tip 2 Diyabetes Mellitus ve Tedavi Hedefi**

Sıklığı giderek artan, kronik bir hastalık olan tip 2 DM, tüm diyabetli olguların yaklaşık %80-90'ını oluşturmaktadır. Tip 2 DM'nin patogenezinde multipl faktörlerin kompleks etkileşimi söz konusudur. Tip 2 DM ile ilgili önemli bir çalışma olan UKPDS'de ve diğer çalışmalarda glisemik kontrolün sadece tip 1 DM'lilerde değil, Tip 2 DM'lilerde de önemli olduğu açık bir şekilde ortaya koymuştur (107,108). Tip 2 DM'de de diyabet komplikasyonları iyi bir glisemik kontrol ile birlikte sıklıkla tip 2 DM'ye eşlik eden lipid bozuklukları ve hipertansiyon gibi metabolik sendromun diğer komponentlerinin de uygun tedavisi ile önlenabilir (109). Glisemik kontrolün değerlendirilmesinde diğer glukoz parametrelerinin de önemli olduğunu gösteren çalışmalar mevcut ise de günümüzde altın standart hala HbA1c'dir (110).



UKPDS çalışmasında HbA1c düzeylerindeki her % 1'lik düşüş ile kalp yetersizliği gelişiminde %16, miyokard infarktüsü prevalansında %14, inme gelişiminde %12, alt ekstremitte amputasyonlarında %43 risk azalması gösterilmiştir. Bu çalışmada ayrıca iyi glisemik kontrol ile mikroalbuminüri gelişiminde %34 risk azalması kaydedilmiştir. Aynı şekilde nöropati oluşumu ve ilerlemesinde belirgin azalma sağlanmıştır. UKPDS ve diğer bazı epidemiyolojik çalışmaların sonucu; sistolik kan basıncının 130 mmHg'nın altında ve HbA1c düzeyinin %7 olmasının kronik komplikasyon riskini azalttığını göstermiştir (111). Glisemik kontrol hedefi ile ilgili olarak çeşitli kuruluşlar tarafından birçok öneri ileri sürülmüştür.

**Tablo 3. Glisemik kontrol hedefi ile ilgili olarak çeşitli kuruluşların önerileri**

<b>Parametre</b>	<b>ADA/EASD</b>	<b>AACE/ACE</b>	<b>TEMĐ</b>
<b>Açlık Plazma Glukozu</b>	70-130	<110	70-120
<b>Tokluk Plazma Glukozu</b>	<180 (en yüksek)	<140	<140
<b>A1c</b>	<%7	<6.5	<6.5

AACE: American Association of Clinical Endocrinologists, ACE American College of Endocrinology, ADA: American Diabetes Association, A1c: Glikozile Hemogloblin, EASD: European Association for the Study of Diabetes, TEMĐ Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği

## **2.7. Tip 2 Diyabetes Mellitus Tedavisinde Oral Antidiyabetik İlaçlar**

Optimal glisemik kontrolü sağlayabilmek için diyabetin tedavisinde farmakolojik tedavi zorunludur. Oral antidiyabetik ilaçlar tek başlarına, birbirleriyle veya insülinle kombine olarak oral yoldan kullanılabilir. Mevcut olan oral antidiyabetik ilaçlar tip 2 DM'nin patofizyolojik bozukluklarının bir veya daha fazlasında etkilidir (112,109).

### **2.7.1. Biguanidler**

30 yılı aşkın bir süredir diyabet tedavisinde biguanidler kullanılmaktadır. Metformin dünya'nın pek çok ülkesinde olduğu gibi Türkiye'de de kullanımda bulunan tek biguanid'dir. Guanidlerin glikoz düşürücü potansiyeli ilk olarak ortaçağ döneminde, Galega ilaçlarının (sedefotu veya Fransız leylağı özlerinin) Avrupa'da diyabet tedavisinde kullanıldığı zaman tanımlanmıştır. 1957'de metformin(di metil biguanid) ve fenformin(fenetil biguanid) tip 2 diyabet tedavisinde kullanılacak ajanlar olarak tanıtılmıştır. Fenformin, laktik asidozla olan güçlü ilişkisi nedeniyle 1970'lerde ABD dahil olmak üzere çoğu ülkede kullanımdan kaldırılmıştır (113,114).

#### **2.7.1.1. Klinik Farmakoloji**

Birbirine bağlanmış iki guanidin molekülü olan biguanidlerin. biyoyararlılığı %50-60 kadardır. Biguanidler hızlı bir şekilde ince barsaklardan abzorbe edilir (113,115-117). Güvenli tedavi için sağlam böbrek fonksiyonu zorunludur. Potansiyel tehlike için 2 önemli hücrel mekanizma vardır.1-Biguanidler hücrel solunumu inhibe ederler, 2-Anaerobik glikolizi uyararak laktat oluşumunu uyarır. Bu durum ileri ateroskleroz ve kalp yetersizliği gibi özellikle hipoksik koşulların varlığında önem kazanmaktadır. Karaciğerde birikme ve lipofilik membran elemanlarına bağlanma, biguanidlerin toksisitesi için önemlidir (113).

#### **2.7.1.2. Metformin**

Günümüzde diyabetes mellitus tedavisinde kullanılan biguanid grubu tek mevcut olan hipoglisemik ilaçtır. Periferik dokularda insülin duyarlılığını artırır. Diyabeti olmayan kişilerde kan şekerini düşürmez. Bu nedenle metformini antihiperglisemik bir ajan olarak düşünmek gerekir. Diyabetes mellitus hastalarda plazma glukoz konsantrasyonunu yüksek seviyelerden normal değere düşürür, fakat normalin altına indirmez Metformin sadece insülin varlığında etkilidir ve esas etkisi hepatik glukoz yapımını azaltmak ve insülin etkisini

artırmaktır. Glisemik kontrolün sağlanması ile serum insülin seviyelerinde hafifçe düşme meydana gelir (118-120).

Metformin hepatik glukoz yapımını süprese eder ve insülin aracılıklı periferik glukoz kullanımını artırır, özellikle yemeklerden sonra antilipolitik etkisi ile serum serbest yağ asiti seviyelerini düşürür, glukoneogenez için mevcut substratları azaltır. Anoreksiye neden olur glukozun intestinal absorpsiyonunu azaltır. Hepatik glikoz yapımını arttırır. Kas ve adipoz doku glikoz uptake'ni arttırır. GLUT-1 ve GLUT-4 'ün plazma membranına tranlakosyonunu arttırır (118-121).

Metformin obez ve non obez tip 2 DM' li hastalarda kullanımı oldukça etkili bir oral antidiyabetik ilaçtır. Obez hastalarda ağırlığın azalmasını, en azından stabilizasyonunu sağlar. Ayrıca bir çok çalışmada metformin tedavisi ile kan glukoz kontrolünün sağlanmasının yanında kilo kaybı olduğu gösterilmiştir. Genellikle ilk 6 ay içinde ağırlıkta ortalama 2.5-4.5 kg lık bir düşme sağlanır ve bu vücut ağırlığı devam edebilir. Kilo kaybı oluşmasında ilacın direk olarak iştah merkezini etkileyerek anoreksiye neden olduğu, gıdaların bağırsaktan absorpsiyonunu etkilediği veya termogenezisi artırdığı gibi nedenler ileri sürülmüştür (118-121).

Metformin, tipik olarak açlık plazma glukoz değerlerini yaklaşık olarak %20 civarında (APG de ortalama 60-70 mg/dl'lik düşme) düşürür (120-122).

Önemli lipid düşürücü etkileri vardır (serum trigliserit ve serbest yağ asit düzeylerinde azalma yapar ). Postprandial hiperlipidemiye azaltır. LDL-kolesterol düzeyini düşürücü, HDL- kolesterol düzeylerinde arttıcı etkileri mevcuttur. Metforminin laktik asidoz için potansiyel risk ve önemli GİS yan etkileri olmak üzere iki önemli dezavantajı vardır.

Metformin, oral alımını takiben ince bağırsakta (%60'ı) hızla absorbe edilir, 2 saatte pik plazma konsantrasyonuna ulaşır. Plazma proteinlerine bağlanamaz ve vücutta metabolize edilmez. Oral alımda 24-36 saat sonra absorbe edilen dozun tamamı idrarla atılır. Yarılanma ömrü 1.5-4.9 saattir. Metformin sadece böbrek yoluyla atıldığından, böbrek yetmezliği olanlarda özellikle serum kreatinin değeri 1.5mg/dl (kadınlarda 1.4 mg/dl) den fazla ise metformin kullanılmamalıdır (118-123).

Metforminin etkisinin başlaması hızlı değildir. Tedavi başladıktan 2-3 gün içinde kan glukozu düşmeye başlar ve 2 haftada pik değere erişir. Metformin alan hastaların birçoğunda plazma insülin konsantrasyonu düşer. İnsülin sekresyonunu stimüle etmez ve genellikle hipoglisemi oluşturmaz. Metforminin kan glukoz konsantrasyonunu etkin bir şekilde

düşürmesi, kilo kaybını stümüle etmesi, plazma lipid profilini iyileştirmesi, plazma insülin seviyesini düşürebilmesi ve karaciğer ile kaslarda insülin sensitivitesini artırabilmesi ve obez ve dislipidemik tip 2 DM 'lilerde ilk seçilecek ilaç olması gerektiğini göstermektedir. Her ne kadar insülin sekresyonunda sıklıkla daha ağır bir bozukluk bulunmasına karşın metformin obez olmayan tip 2 diyabetlilerde de kullanılabilir (124).

### **2.7.1.3. Glisemi Kontrolü**

Metformin, etki mekanizması göz önüne alındığında hemen hemen tüm Tip 2 diyabetli hastalarda özellikle erken dönemlerinde endikedir. Bu özellikle obez Tip 2 diyabetikler için daha da önemlidir. Ortalama açlık kan şekerini 60-70 mg/dl, ortalama A1c düzeyini ise kötü kontrollü diyabet hastalarında %1.5-2 düşürmektedir (113).

### **2.7.1.4. Kardiyovasküler Sistem Ve Lipid Profili**

Metforminin glisemi kontrolünün iyileştirilmesine ek olarak serum lipid seviyelerini de düşürdüğü gösterilmiştir. Metformin tedavisi, özellikle belirgin hipertrigliseridemi ve hiperglisemisi olan hastalarda ve ayrıca diyabetik olmayan kişilerde dolaşan trigliserid seviyelerinde orta dereceli bir azalma (%10-20) sağlar. Dolaşan toplam kolesterol düzeylerinde küçük (%5-10) azalmalar bildirilmiştir. Metforminin lipid profilindeki iyileşmeye ek olarak hemostazla ilgili yararlı etkileri de bulunmaktadır. Fibrinoliz artar ve fibrinoliz inhibitörü(PAI1) azalır. Dahası trombosit agregasyonu ve dansitesinde azalma olduğu gösterilmiştir (114).

### **2.7.1.5. Doz Şeması ve Yan Etkiler**

Başlangıç dozu metforminin, günde 2 kez 500 mg'dır. Metforminin 2 ana öğünde alınması yan etkilerini azaltmak için yararlıdır. Dozaj istenen hedefe ulaşana kadar ya da 3000 mg/gün olana kadar her 1-2 haftada bir artırılmalıdır. Maksimal glukoz düşürücü etki

hastaların %80- 85'inde 2000 mg/gün dozunda ortaya çıkar. Günlük maksimum dozu 3000 mg'dır. Gastrointestinal yakınmalar (bulantı, kusma, diyare ve metalik tad) olguların %20-30'unda ortaya çıkar. Hastaların %4-5'i metformini tolere edemez. Metforminin B12 vitamininin emilimini etkilediği bilinsede klinik önemi yoktur. En önemli yan etkisi laktik asidozdur. Gerçekte bu tehlike abartılmıştır. Olgu sayısı her yıl 100.000 kişi için 3 olarak bildirilmiştir. Kan sayımı anormallikleri, deri allerjileri, nadir olarak görülmektedir (113).

#### **2.7.1.6. Kontrendikasyonları**

Yaşlılarda, multimorbid hastalarda, tüm hipoksik koşullarda (anemiler, solunum yetersizliği, koroner yetersizlik, aterosklerotik, iskemik vasküler hastalıklar) kontrendikedir. Karaciğer hastalığı (yağlı karaciğer hariç), kalp yetmezliği, alkolizm, hamilelik, vitamin B12 yetmezliği ve renal fonksiyon bozuklukları da (serum kreatinin değeri erkeklerde >1.5 mg/dl'den, kadınlarda >1.4 mg/dl'den daha fazla ise) kontrendikasyon oluşturur (113).

#### **2.7.2. TİYAZOLİDİNE DİYONLAR**

Bu ilaçlar kas ve karaciğerde insülin sensitivitesini artırmaktadır. Karaciğerde glikoz üretimini azaltırken, kaslarda da glikoz kullanımını artırmaktadır (118-123,125-127).

Pioglitazon (15-45 mg günde bir kez) tek başına veya sülfonilüre, metformin veya insülin ile birlikte kullanılır.

Periferik dokularda insülin rezistansını azaltarak etkinlik gösterirler. Bu ilaçlara insülin 'sensitezer' ismi de verilir. Tiyazolidinedionlar, etkilerini nükleer reseptör olan PPAR'ye (peroxisome proliferator activated reseptör) bağlanarak gösterirler. PPAR'lerin subgrupları  $\alpha$ ,  $\beta/\delta$  ve  $\gamma$ 'dır. PPAR $\alpha$  esas olarak karaciğerde ve daha az oranda ise iskelet ve kalp kasında bulunmaktadır. PPAR $\beta/\delta$  ise bir çok dokuda bulunmasına rağmen insülin direncindeki rolü bilinmemektedir. PPAR $\gamma$ 'nın PPAR $\gamma$ 1 ve  $\gamma$ 2 olmak üzere iki izoformu vardır. PPAR $\gamma$ 1 bir çok dokuda bulunurken  $\gamma$ 2 ise esas olarak adipoz dokuda eksprese olmaktadır. Adipoz doku diğer dokulara göre daha çok PPAR $\gamma$  içerir. Tiyazolidinedionlar, insülin varlığında kas ve yağ dokusunda glukoz uptake'ini, GLUT-1 ve GLUT-4 reseptör

ekspresyonunu, insülin sinyalini, glukojen sentez aktivitesini artırırken serbest yağ asitlerini, trigliserit klerensini, hepatik glukoneogenezisi ve TNF- $\alpha$ 'yı azaltır. Preadipositlerin adipositlere dönüşümünü artırarak adipoz dokuyu yeniden yapılandırır.

PPAR $\gamma$ 'nın konsantrasyonu obezlerin ve diyabetik hastaların iskelet kaslarında artmıştır. Artmış konsantrasyon serum insülin konsantrasyonları ile koreledir. Tiyazolidinedionlar, glikoz transport aktivesini kolaylaştırarak tip2 diyabetli hastalarda iskelet kasının insülin cevabını düzeltirler.

Pioglitazon tip 2 diabetes mellituslu hastalarda açlık plazma glikoz konsantrasyonlarını ve A1c'yi belirgin olarak düşürdüğü yapılan çalışmalarda görülmüştür. Yine bu çalışmalarda pioglitazonun serum total ve LDL kolesterol seviyelerini düşürdüğü saptanmıştır.

Tiyazolidinedionların insülin sülfonilüreler ve metforminle kombine edilerek yapılan çalışmalarda daha etkin olduğu gösterilmiştir. Bu kombinasyonlarda özellikle tiyazolidinedion insülin kombinasyonunda kalp yetmezliği insidansını artırdığına yönelik çalışma sonuçları mevcuttur (124).

### **2.7.2.1. PİOGLİTAZON**

Tiyazolidinedion türevidir. PPAR $\gamma$  yolu ile periferik dokularda insülin sensitivitesini artırır. Pioglitazonun biyoyararlılığı % 83 olup, iyi absorbe olur ve plazma proteinlerine bağlanma oranı >%97'dir. Plazma yarılnama ömrü 5-6 saat olmasına rağmen aktif metabolitleri nedeniyle glikoz düşürücü etkisi 16-23 saat kadar devam edebilir. Hepatik sitokrom P 450 (CYP) 2C8 ve 3A4 ile metabolize edilir ve esas olarak safra yoluyla atılır.(>%55). Günde 15-45 mg dozlarında tek doz olarak ve öğünlerle ilişkisi olmadan kullanılır. Pioglitazon monoterapi olarak tip 2 DM'li hastalarda kullanıldığında plazma glukoz, insülin, C-peptit ve Hba1c 'de anlamlı düşmeler elde edilir. Lipidler üzerine etkileri olarak HDL kolesterolde daha belirgin artma, trigliserit ve serbest yağ asitlerinde daha fazla düşme gözlenirken total kolesterol ve LDL-kolesterolde belirgin değişiklik elde edilmemiştir. Sülfonilüreler, metformin ve insülin ile kombine edilebilir.Yan etkileri azdır. ( kilo alma, ödem, hipoglisemi gibi ). Belirgin hepatotoksisite bildirilmemiş ise de karaciğer enzimleri izlenmelidir.

#### **2.7.2.2. Yan Etkiler**

#### **2.7.2.3. Hepatotoksisite**

Pioglitazon kullanan iki hastada 6 ve 7 ay sonra hepatotoksisite bildirilmiştir. Bu nedenle pioglitazon tedavisi alan hastalara 2 ayda bir serum aminotransferaz seviyelerinin ölçümü tavsiye edilmektedir (118-123,125-131).

#### **2.7.2.4. Kilo alma**

Tiyazolidinedionların hepsi hem doza hem de zamana bağlı olarak ağırlık artışına neden olmakta ve bu durum dirençli olabilmektedir. Kilo alma yeni adipositlerin proliferasyonuna ve yağ depolanmasının redistrüsyonuna bağlıdır (118-123, 125-132).

#### **2.7.2.5. Sıvı birikimi/kalp yetmezliği**

Tiyazolidinedion ile birlikte insülin kullanan hastalarda sıvı retansiyonu meydana gelmektedir. Periferik ödem ve kalp yetmezliğinin kötüleşmesi veya presipite olması hastaların %2-5 kadarında gelişmektedir. Bazı hastalarda pulmoner ödem geliştiği bildirilmiştir. Bu gözlemlere rağmen diabetli ve kalp yetmezlikli hastalarda tiyazolidinedion grubu ilaç kullanımı devam etmektedir. Tiyazolidinedion ile oluşan sıvı retansiyonu diüretiklere relatif olarak rezistandır ve bu rezistansın mekanizması bilinmemektedir. Bir veya daha fazla kalp yetmezliği riski olan hastalarda, asemptomatik ventriküler disfonksiyonu olanlarda ve NYHA klas I veya II kalp yetmezliği olanlarda başlangıç dozu düşük (pioglitazon için 15 mg /g) olmalıdır. Hastalar ödem ve kilo alma için dikkatle takip edilmelidir. Doz ayarlaması tedricen yapılmalıdır. Tiyazolidinedionlar alan hastalarda kilo alma veya ödem gelişirse kalp yetmezliği bulguları dikkatle araştırılmalıdır (133-134).

#### **2.7.2.6. Doz şeması**

Pioglitazonlar; sulfonilüreler, metformin ve insülin ile kombine edilir. Günde 15-45 mg dozlarında tek doz olarak ve öğünlerle ilişkisi olmadan kullanılır.

### **2.7.3. DPP-IV inhibitörleri**

DPP-IV inhibitörleri glukoza bağımlı insülinotropik polipeptid (GIP) ve glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) gibi inkretin hormonların inaktivasyonunu önleyerek veya yavaşlatarak tip 2 DM'de düşmüş olan bu hormonların konsantrasyonunu artırarak etkinlik gösterirler. GLP-1 reseptör agonistlerine benzer şekilde özellikle postprandial hiperglisemi ve de açlık plazma glukoz (APG) seviyelerini düşürürler. Yapılan çalışmalarda GİS yan etkilerinin düşük olduğu, fakat iştahı azaltmadığından kilo kaybı sağlamadığı saptanmıştır. Bir çok DPP-IV inhibitörleri ile ilgili çalışmalar devam etmekle birlikte sitagliptin FDA onayı almıştır (135).

#### **2.7.3.1. Sitagliptin**

Tip 2 DM'de hem monoterapi hemde diğer oral antidiyabetik ajanlarla (metformin, glitazonlar gibi) kombine olarak kullanılabilir. Sitagliptin 100 ve 200 mg günlük dozlarda oral olarak verildiğinde APG ve A1c'de belirgin düşme sağlamaktadır. İyi tolere edilmesi ve oral yolla alınabilmesi büyük avantaj sağlamakta ve hipoglisemi riskinde artış görülmemektedir. Sitagliptin ile metformin kombinasyonu A1c'de % 0,7'lik bir düşme sağlayarak alternatif kombinasyon olarak tedaviye girmiştir. Önümüzdeki yıllarda bunların kullanımı ile bilgi birikimi ve deneyimlerin daha da artması ümit edilmektedir (135).

#### **2.7.3.2. Etki mekanizması**

DPP-IV inhibitörü olarak adlandırılan sitagliptin, oral antihiperglisemik bir ajandır. Glisemik kontrolde gözlenen gelişme, aktif inkretin hormonların seviyelerinin artması aracılığıyla olabilmektedir. GLP-1 ve GIP gibi inkretin hormonlar, gün boyunca barsak tarafından salgılanır ve yemek yenmesine yanıt olarak düzeyleri yükselmektedir. İnkretinler glukoz homeostazının fizyolojik olarak düzenlenmesinden sorumlu endojen sistemin bir parçasıdır. Kan glukoz konsantrasyonları normal veya yüksek olduğunda, GLP-1 ve GIP insülin sentezini artırır ve siklik AMP dahil hücre içi sinyalleme yolları aracılığıyla



pankreasdaki beta hücrelerinden insülin salıverilmesi artar. Tip 2 diyabetli hayvan modellerinde, GLP-1 veya DPP-IV inhibitörleri ile tedavinin glukoz beta hücre cevabını geliştirdiği ve insülin biyosentezini ve salıverilmesini uyardığı kanıtlanmıştır. İnsülin seviyeleri daha yüksek olduğunda, dokuya glukoz alımı artar. Ek olarak, GLP-1 pankreas alfa hücrelerinden glukagon salgısını azaltır. Glukagon konsantrasyonlarının azalması ve insülin seviyelerinin yükselmesi ile karaciğerdeki glukoz üretimi azalır ve bunun sonucunda kandaki glukoz seviyeleri düşer. GLP-1 ve GIP'in etkileri glukozla bağımlıdır. Kandaki glukoz konsantrasyonları düşük olduğunda insülin salıverilmesinin uyarılması ve GLP-1 ile glukagon salgısının baskılanması gözlenmez. Glukoz seviyesi normal konsantrasyonların üzerine çıktığında hem GLP-1 hem de GIP, insülin salıverilmesinin uyarımını artırır. GLP-1 ayrıca, hipoglisemiye normal glukagon cevabı oluşumuna zarar vermez. GLP-1 ve GIP'in etkisi DPP-IV enzimi ile sınırlıdır. DPP-IV enzimi, inkretin hormonları hızlı bir şekilde hidrolize ederek inaktif maddeler üretir. Sitagliptin, DPP IV 'ün inkretin hormonları hidrolize etmesini önler, böylece GLP-1 ve GIP'in aktif formlarının plazma konsantrasyonları artar. Artan aktif inkretin seviyeleri ile sitagliptin insülin salıverilmesini artırır ve glukozla bağımlı olarak glukagon seviyelerini düşürür. Hiperglisemisi olan tip 2 diyabet hastalarında, insülindeki bu değişiklikler ve glukagon seviyeleri A1c azalmasına ve açlık ve yemek sonrası glukoz konsantrasyonlarının düşmesine sebep olur. Sitagliptin DPP-IV enziminin yüksek seçiciliği olan ve güçlü bir inhibitördür (135).

### **2.7.3.3. Doz şeması**

Sitagliptin günde tek doz 100 mg olarak uygulanır. Metformin dozu korunmalı ve sitagliptin eş zamanlı olarak verilmelidir.

### **2.7.3.4. Kontrendikasyonları**

Karaciğer yetmezliği (şiddetli karaciğer yetmezliği), böbrek yetmezliği (orta dereceli veya şiddetli böbrek yetmezliği), yaşlılar (75 yaş ve üzeri), gebe ve emziren kadınlar, akut pankreatit, hipersensitivite reaksiyonları

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Hasta Grubu ve Çalışma Protokolü

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Endokrinoloji Polikliniğine başvuran tip 2 diyabetes mellitus'u olan ve sadece metformin ile kan şekeri regülasyonu sağlanamayan hastalar arasından seçilen 30 erkek ,30 kadın olmak üzere toplam 60 hasta sözlü ve yazılı onayları alınarak çalışmaya dahil edildi. Harran Üniversitesi Etik Kurul onayı alındı. Sonra çalışmaya başlandı. Hastalar yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksi (BMI) açısından benzer iki gruba randomize edildi. Randomizasyon sonucunda 15 erkek ve 15 kadın hastadan oluşan toplam 30 kişilik birinci gruba metformin+pioglitazon oral 3 ay boyunca verildi. 15 erkek ve 15 kadın hastayı içeren toplam 30 hastadan oluşan ikinci gruba ise metformin+sitagliptin oral 3 ay verildi. Birinci gruptan 3 erkek ve 2 kadın , İkinci gruptan da 2 kadın ve 3 erkek hasta takipsizlik nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. Çalışma, birinci gruptan 25 hasta (12 erkek ,13 kadın) ve ikinci gruptan da 25 hasta (12 erkek ,13 kadın) olmak üzere toplam 50 hasta (26 kadın, 24 erkek) ile tamamlandı. Ayrıca Tip 1 Diyabetes Mellitus, Karaciğer ve Renal yetmezliği olanlar, Sigara kullanım öyküsü ,Aşırı Obezite (BMI: 40 kg/m<sup>2</sup> ve üzeri), Gebeler ve Emzirenler, 18 yaş altı ve 65 yaş üzeri kişiler çalışma dışı bırakıldı.

Çalışma başlangıcında tüm hastaların başvuru anında ayrıntılı öykü, fizik muayene ile demografik bilgileri alındı. Tüm olguların vücut ağırlığı, boy, kan basıncı ve fizik muayene değerlendirmesi yapıldı. Normal poliklinik değerlendirmesinde rutin uygulanan biyokimyasal ve hormonal değerleri (açlık plazma glukozu, A1c, insülin, c-peptit, tam kan sayımı, lipid profili, üre, kreatinin, elektrolitler,) incelendi. Her hastadan 7'şer cc venöz kan örneği alınıp biyokimya tüpüne konuldu. Venöz kan örnekleri 3500 rpm'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra serumları ayrıldı ve serum örnekleri özel kutulara konularak çalışma zamanına kadar -80 °C'de saklandı. Daha sonra hastalara birinci gruba metformin oral 2x1 tb (Glukofen 1000 mg, Sandoz® İlaç Sanayi) + pioglitazon 15-45 mg oral 1x1 (Piondia 15-45 mg® Sanofi-aventis® İlaç Sanayi) ikinci gruba da metformin oral 2x1 tb (Glukofen 1000 mg, Sandoz® İlaç Sanayi)+Sitagliptin oral 1x1 (Januvia 100 mg, Merck Sharp & Dohme® İlaç Sanayi) verildi. Hastalar aylık takiplere çağrıldı ve her vizitte hastalar ayrıntılı bir fizik muayeneden geçirilip,

ilaç yan etkisi ve istenmeyen olay açısından sorgulandı. Her kontrolde hastanın kas ve karaciğer enzimlerine (AST, ALT, CK) bakıldı. Hastaların tedavi ve takibe uyumunu arttırmak için her kontrolde ilaçları yeniden gözden geçirilip dozları ve kullanım şekilleri hatırlatıldı. Hastaların ilaçları 3 ay boyunca aralıksız kullanmaları sağlandı. 3. ayın sonunda hastalar yeniden çağrılıp gece en az 10 saatlik açlığı takiben sabah 08:00-10:00 saatleri arasında 7'şer cc venöz kan örneği alınıp biyokimya tüplerine konuldu. 2. venöz kan örnekleri 3500 rpm'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra serumları ayrıldı ve serum örnekleri çalışma zamanına kadar -80 °C'de saklandı.

### 3.2. Yöntem ve Ölçümler

Total kolesterol, HDL-K, LDL-K ve trigliserid değerleri Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarında, Roche® marka Cobas Integra 800® otoanalizöründe spektrofotometrik olarak ölçüldü.

Erel yöntemi ile Total Antioksidan Kapasite (TAK) ölçüldü. Bu yöntem tam otomatik olup, güçlü serbest radikallere karşı vücudun total antioksidan kapasitesini ölçen bir metoddur. Bu ölçüm yönteminde 2,2' azinobis (3- ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid) radikali (ABTS radikali) kullanılmaktadır. ABTS radikali, antioksidan konsantrasyonuna ve antioksidan kapasiteye göre mavi ve yeşil rengini kaybetmektedir. Bu renk değişikliği, absorbans değeri 660 nm'de ölçülerek değerlendirme yapılmaktadır. Bu ölçüm yönteminin prensibi hidrojen peroksit varlığında ABTS molekülünün ABTS<sup>+</sup> molekülüne okside olması ilkesine dayanmaktadır. 30 mmol/L asetat tamponu ve pH:3.6'da koyu yeşil renkte olan radikalın, asetat tamponu 0.4 mmol/L ve pH:5.8 olduğunda rengi açılmaktadır. Renk değişimi ile örnek içerisindeki antioksidan miktarı arasında ters korelasyon bulunmaktadır. Reaksiyon hızı standart yöntem olan Trolox ile kalibre edilmekte olup, ölçüm değeri Trolox equivalent/L cinsinden verilmektedir (136).

Erel tarafından geliştirilen tam otomatik kolorimetrik bir yöntem ile Total Oksidan Seviye (TOS) ölçüldü. Reaktif 1, 140 mM'lık NaCl çözeltisi içerisine 25 mM H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> çözülerek ana solüsyon hazırlanır. Ana solüsyonda önce % 10 oranında gliserol çözülüp daha

sonra total volümde 250 µM Xlenol orange çözülerek hazırlanır. Reaktif 2, ana solüsyon içerisinde önce 10 mM o-Dianisidine dihydrochloride çözülüp sonra 5 mM amonyom ferröz sülfat çözülerek reaktif hazırlanır. Örnekte bulunan oksidanlar ferröz iyon-o-dianisidine kompleksini ferrik iyonla oksitlerler. Ortamda bulunan gliserol bu reaksiyonu hızlandırarak yaklaşık üç katına çıkarmaktadır. Ferrik iyonlar asidik ortamda xylenol orange ile renkli bir kompleks oluştururlar. Örnekte bulunan oksidanların miktarıyla ilişkili olan rengin şiddeti spektrofotometrik olarak ölçülmektedir (137).

Birim; µmol H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Eqv. / L

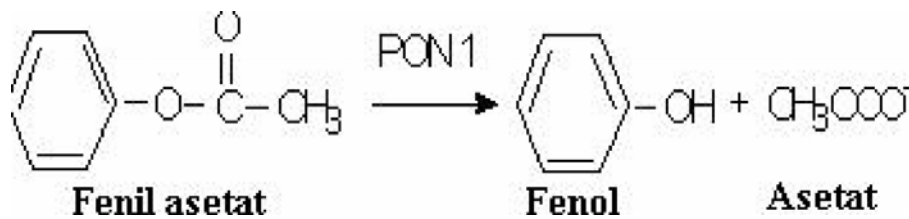
Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) ise, Total Oksidatif Seviye (TOS)/Total Anatioksidan Kapasite (TAK) şeklinde bölünerek Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) hesaplandı.

$$OSİ = TOS/ TAK [AU (Arbitrary Unit)]$$

Arilesteraz aktivitesi, Furlong (138,139) ve Mackness' in (140) metodları kullanılarak ölçüldü. Arilesteraz'ın katalizlediği reaksiyon aşağıda şekil 3.'de görüldüğü gibidir.

Arilesteraz aktivitesi ölçümleri için ise 2 mM CaCl<sub>2</sub> ihtiva eden 100 mM Tris-HCl; pH=8 tamponu kullanılarak; substrat olarak paraokson yerine son konsantrasyonu 13 mM olacak şekilde fenilasetat ilave edilmiştir ve arilesteraz'ın enzimatik hidrolizi sonucu oluşan fenol 270 nm de Techcomp 8500 11 uv/vis spektrofotometresinde ölçülmüştür. Paraoksonaz aktivitesi için 1 ünite, 1 mikromol p-nitrofenol/ml serum/dk; arilesteraz aktivitesi için 1Unite, 1 mikromol fenol/ml serum/dk. olarak tanımlanmıştır.

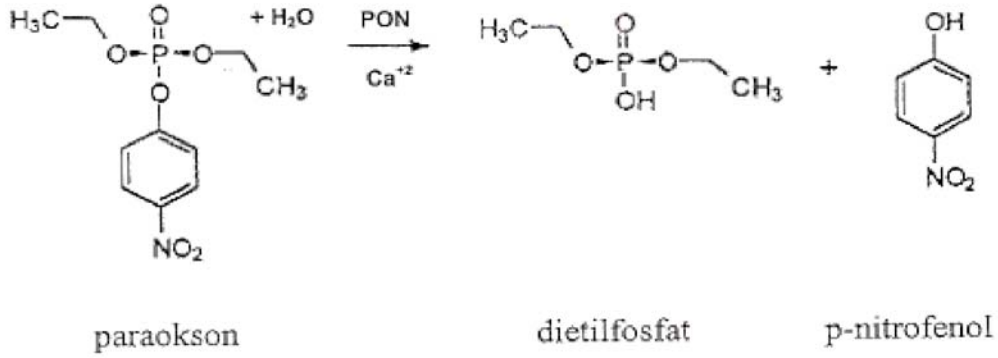
Birim; U/L



**Şekil 2: Fenilasetat kullanarak arilesteraz aktivitesinin tayini**

Birim;  $\mu\text{mol/L}$

Paraoksonaz aktivitesi, Furlong (138,139) ve Mackness' in (140) metodları kullanılarak ölçüldü. Paraoksonaz'ın katalizlediği reaksiyon aşağıda Şekil 2.'de görüldüğü gibidir; Arildialkil fosfat+ $\text{H}_2\text{O}$   $\rightarrow$  Dialkil fosfat+aril alkol



### Şekil 3: Paraokson kullanarak paraoksonaz aktivitesinin tayini

Paraoksonaz enzim aktivitesi ölçümünde substrat olarak paraokson (0,0- diethy -0-p-nitropheny phosphate), arilesteraz ölçümünde ise substrat olarak fenil asetat kullanılmıştır. Paraoksonaz aktivite ölçümünde 5 mM  $\text{CaCl}_2$  ve 7 mM paraokson ihtiva eden pH=8 olan 100 mM Tris-HCl tamponu kullanılarak; Paraoksonaz'ın enzimatik hidrolizi sonucu oluşan p-nitrofenol'ün 412 nm deki oluşumu ölçülerek, paraoksonaz aktiviteleri incelenmiştir.

Lipid hidroperoksit (LOOH) ölçümü ise Khelifa arab ve arkadaşları tarafından geliştirilen metod ile çalışıldı. Bu metod, asidik ortamda lipid hidroperoksitlerin ferröz iyonlarını ferrik iyonlarına dönüştürmesi ve ferrik iyonların Xylenol orange ile 560 nm' de renk oluşturması ilkesine dayanır (141). Birim; U/L

### 3.3. İstatistik

Veriler Windows ile uyumlu SPSS® 15.0 programı kullanılarak değerlendirildi. Başlangıç ve bitiş parametreleri arasındaki homojen dağılım gösteren ve göstermeyen değerler için sırasıyla Paired T Test ve Wilcoxon Testleri, iki grup arasındaki farklılıkları sırasıyla Independent T Test ve Mann-Whitney U Test ile; iki grup arasındaki kategorik parametrelerdeki değişim ki-kare testi ile karşılaştırıldı.

Çalışmamızda kullanılan parametrelerin birbirleri ile ilişkilerine ve ilişkinin yönüne bakmak için Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Sonuçlar ortalama±standard deviasyon olarak belirtildi ve  $p < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

Çalışmayı tamamlayan tip 2 diyabetli 50 hasta değerlendirmeye alındı. Metformin+Pioglitazon grubunda (Grup 1) (n=25) hastaların yaş ortalaması  $53.2\pm 5.9$  Metformin+Sitagliptin grubunda (Grup 2) (n=25) hastaların yaş ortalaması ise  $52.6\pm 6.7$  idi. Başlangıç BKİ değerleri grup 1'de  $30.1\pm 3.44$ , grup 2'de  $29.01\pm 3.4$  idi. Cinsiyet olarak grup 1'de 13 kadın (%52) ve 12 erkek (%48) hasta, grup 2'de ise 13 kadın (%52) ve 12 erkek (%48) hasta vardı.

Çalışmaya alınan iki grup arasında yaş, diyabet süresi, sistolik kan basıncı (SKB), diastolik kan basıncı (DKB), beden kitle indeksi (BKİ), vücut ağırlığı (VA), insülin, C-peptit, A1c, açlık plazma glukozu (APG), hemoglobin, üre, kreatinin, TG, T.Kolesterol, HDL-K, LDL-K, TAK, TOS, OSİ, ARE, PON1, ve LOOH değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Her iki grubun tedavi öncesi demografik ve laboratuvar özellikleri Tablo 4'de gösterilmiştir.

**Tablo 4. Grupların tedavi öncesi demografik ve laboratuvar özellikleri**

Parametre	Metformin+ Pioglitazon Grubu (Grup 1)	Metformin+Sitagliptin Grubu (Grup 2)	p değeri
Hasta yaşı	$53.2\pm 5.9$	$52.6\pm 6.7$	AD
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	13/12	13/12	AD
Diyabet süresi (yıl)	$4.6\pm 2.2$	$4.4\pm 2.3$	AD
BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	$30.1\pm 3.44$	$29.0\pm 3.41$	AD
VA (kg)	$81.1\pm 8.0$	$79.28\pm 8.58$	AD
SKB (mmHg)	$121.2\pm 9.9$	$120.6\pm 9.9$	AD
DKB (mmHg)	$75.4\pm 6.1$	$73.2\pm 7.2$	AD
Üre (mg/dl)	$30.6\pm 9.8$	$30.0\pm 8.0$	AD
Kreatinin(mg/dl)	$0.73\pm 0.12$	$0.77\pm 0.20$	AD
Hemoglobin (gr/dl)	$13.6\pm 1.2$	$13.1\pm 1.9$	AD

**Tablo 4. Grupların tedavi öncesi demografik ve laboratuvar özellikleri (devamı)**

Parametre	Metformin+ Pioglitazon Grubu (Grup 1)	Metformin+Sitagliptin Grubu (Grup 2)	p değeri
APG (mg/dl)	201.4±47.8	186.5±53.4	AD
A1c (%)	9.1±0.9	9.1±1.4	AD
İnsülin (µIU/mL)	11.8±4.5	11.3±5.4	AD
C-peptit (ng/mL)	3.2±1.02	2.87±1.00	AD
TG (mg/dl)	165.6±40.1	198.8±80.8	AD
T.Kolesterol (mg/dl)	185.2±29.2	181.2±40.2	AD
LDL-K (mg/dl)	109.2±30.9	101.2±34.3	AD
HDL-K (mg/dl)	39.4±9.3	37.9±7.1	AD
TAK (mmol troloxEqv./L)	0.59±0.08	0.56±0.08	AD
TOS (µmol H2O2 Eq/L)	15.69±3.24	15.6±3.35	AD
ARE (U/L)	90.6±17.6	92.4±13.9	AD
PON1 (U/L)	196.2±28.6	180.5±21.1	AD
OSİ (AU)	2.70±0.74	2.79±0.63	AD
LOOH (µmol/L)	10.0±2.3	10.97±2.27	AD

AD: Anlamlı Değil, APG: Açlık Plazma Glukozu, A1c: Glikozile Hemogloblin, BKI: Beden Kitle İndeksi, VA: Vücut Ağırlığı, DKB: Diastolik Kan Basıncı, SKB: Sistolik Kan Basıncı, TAK: Total Antioksidan Kapasite, TOS: Total Oksidan seviye, OSİ: Oksidatif Stres İndeksi, ARE: Arilesteraz, PON1: Paraoksonaz, LOOH: Lipit Hidroperoksit

Her iki grubun tedavi öncesi (TÖ) ve sonrası (TS) laboratuvar değerleri değerlendirildiğinde, Grup 1’de APG, A1c, TG, T.kolesterol, LDL-K, HDL-K, BKI, vücut ağırlığı, TAK, TOS, OSİ, ARE, PON1 ve LOOH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (tablo 5).



Grup 2’de ise APG, A1c, TG, HDL-K, TAK, TOS, OSI, ARE, PON1 ve LOOH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (Tablo 6). T.Kolesterol, LDL-K, BKI ve vücut ağırlığı değerleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (Tablo 6).

Her iki grubun tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar değerleri ve p değeri Tablo 5 ve 6’da gösterilmiştir.

**Tablo 5. Grup 1 (metformin+pioglitazon) tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar değerleri**

Parametre	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p değeri
APG (mg/dl)	201.4±47.8	143.4±30.0	<0.001
A1c (%)	9.1±1.0	7.6±0.8	<0.001
TG (mg/dl)	165.6±40.1	133.4±40.3	<0.001
T.Kolesterol (mg/dl)	185.2±29.2	153.6±25.7	<0.001
LDL-K (mg/dl)	109.2±30.9	86.8±18.1	<0.001
HDL-K (mg/dl)	39.4±9.3	42.6±7.4	0.007
BKI (kg/m <sup>2</sup> )	30.1±3.44	30.3±3.57	0.019
VA (kg)	81.1±8.0	81.6±7.7	0.022
TAK (mmol troloxEqv./L)	0.59±0.08	0.70±0.14	0.002
TOS (µmol H2O2 Eq/L)	15.69±3.2	12.0±1.7	<0.001
ARE (U/L)	90.6±17.6	78.3±18.6	0.021
PON1 (U/L)	196.2±28.6	168.6±25.4	0.001
OSİ (AU)	2.70±0.74	1.75±0.35	<0.001
LOOH (µmol/L)	10.0±2.3	8.0±1.5	0.001

AD: Anlamlı Değil, APG: Açlık Plazma Glukozu, A1c: Glikolize Hemoglobin, BKI: Beden Kitle İndeksi, VA: Vücut Ağırlığı, VA: Vücut Ağırlığı, TAK: Total Antioksidan Kapasite, TOS: Total Oksidan seviye, OSİ: Oksidatif Stres İndeksi, ARE: Arilesteraz , PON1: Paraoksonaz, LOOH: Lipit Hidroperoksit

**Tablo 6. Grup 2 (metformin+sitagliptin) tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar değerleri**

Parametre	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p değeri
APG (mg/dl)	186.5±53.4	143.1±36.6	0.001
A1c(%)	9.1±1.4	8.09±1.3	<0.001
TG (mg/dl)	198.8±80.8	162.7±57.3	0.016
T.Kolesterol (mg/dl)	181.2±40.2	183.9±34.1	AD
LDL-K (mg/dl)	101.2±34.3	108.6±27.8	AD
HDL-K (mg/dl)	37.9±7.1	42.8±7.9	0.001
BKI (kg/m <sup>2</sup> )	29.01±3.4	28.93±3.4	AD
VA (kg)	79.2±8.58	79.1±8.58	AD
TAK (mmol troloxEqv./L)	0.56±0.08	0.66±0.11	0.002
TOS (µmol H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Eq/L)	15.6±3.35	11.98±1.93	0.001
OSI (AU)	2.79±0.71	1.85±0.37	<0.001
ARE (U/L)	92.4±13.9	81.3±12.3	0.023
PON1 (U/L)	180.5±21.1	166.8±23.6	0.036
LOOH (µmol/L)	10.97±2.27	8.31±1.3	<0.001

AD: Anlamlı Değil, APG: Açlık Plazma Glukozu, A1c: Glikolize Hemoglobin, BKI: Beden Kitle İndeksi, VA: Vücut Ağırlığı, TAK: Total Antioksidan Kapasite, TOS: Total Oksidan Seviye, OSİ: Oksidatif Stres İndeksi, PON1: Paraoksonaz, ARE: Arilesteraz, LOOH: Lipit Hidroperoksit

Her iki grupta tedavi sonrası değişim yüzde değişim olarak hesaplandı. Grup 1’de APG %24.6, A1c %16, TG %18, T.kolesterol %16, LDL-K %16.5, TOS %20.6, OSİ %30.6, PON1 %10.7, ARE %8,7, LOOH %15.7 oranında azalırken, VA %0.7, BKI %0.7, HDL-K %10.5, TAK %21.5 oranında arttı. Grup 2’de ise APG %7.0, %A1c %10.8, BKI %0.27, VA %0.19, TG %13.7, TOS %16.6, OSİ %27.8, ARE %9.7, PON1 %6.5, LOOH %20.8 oranında azalırken; HDL-K %14.2, LDL-K %19.7, T.kolesterol %4.9, TAK %18.6 oranında arttı.

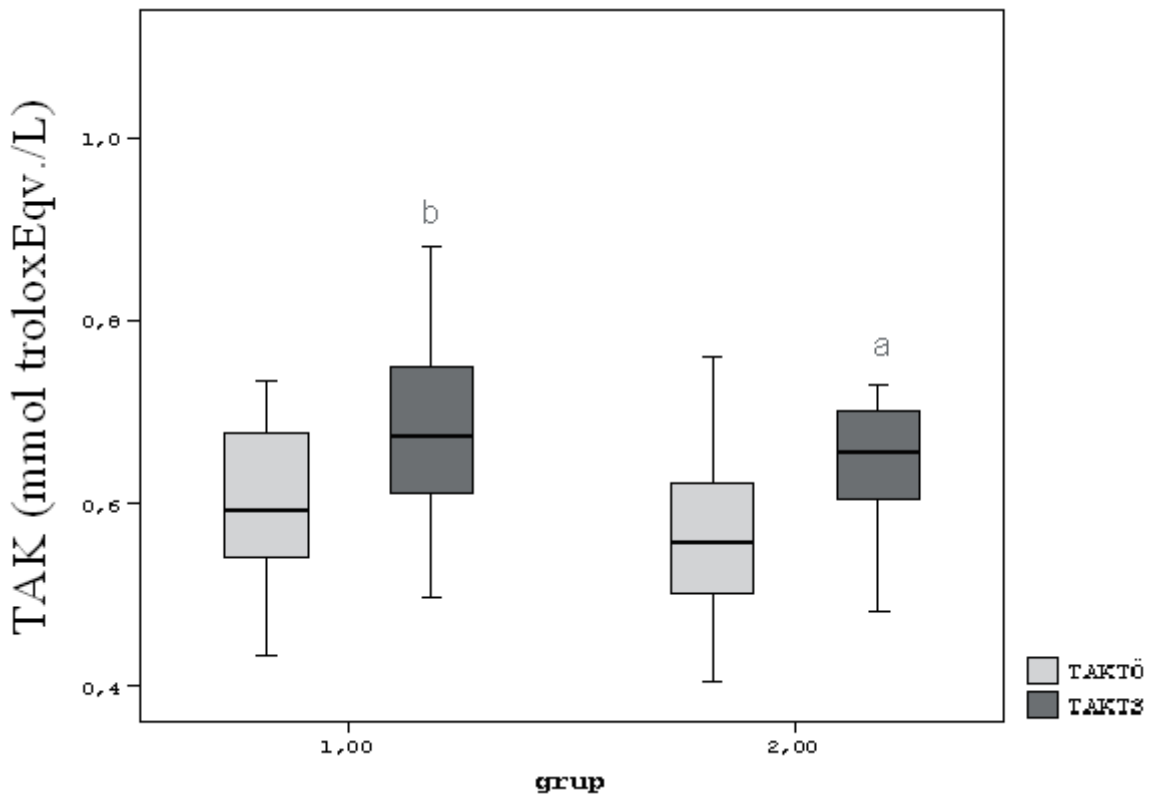
Her iki grubun yüzde değişimleri karşılaştırıldığında grup 1’de BKI, VA, HDL-K ve TAK değerlerinde artış olduğu, APG, A1c, TG, T.kolesterol, LDL-K, TOS, OSİ, ARE, PON ve LOOH değerlerinde azalma olduğu görülürken, grup 2’de ise T.kolesterol, LDL-K, HDL-K, TAK değerlerinde artma, APG, A1c, VA, BKI, TG, OSİ, TOS, ARE, PON ve LOOH değerlerinde azalma görüldü. APG, A1c, BKI, vücut ağırlığı, T.kolesterol, LDL-K yüzde değişimleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü (sırasıyla p=0.044, p=0.043, p=0.013, p=0.021, p=0.001, p=0.007). Her iki grubun tedavi sonrası değerlerinin Yüzde (%) değişimlerinin karşılaştırılması tablo 7’de gösterilmiştir.

**Tablo 7. Grup 1 (metformin+pioglitazon) ve Grup 2 (metformin+sitagliptin) hastalarında tedavi sonrası değerlerdeki yüzde (%) değişimlerin karşılaştırılması**

Parametre	Grup 1(%)	Grup 2(%)	p değeri
APG (mg/dl)	-24.6± 19.6	-7.0 ± 37.3	0.044
A1c (%)	-16.2 ± 7.34	-10.8 ± 10.8	0.043
TG (mg/dl)	-18.1± 20.2	-13.7 ± 32.6	AD
T.Kolesterol (mg/dl)	-15.9± 13.6	4.94 ± 26.3	0.001
LDL-K (mg/dl)	-16.5 ± 20.8	19.7 ± 54.6	0.007
HDL-K (mg/dl)	10.5 ± 17.0	14.2± 17.4	AD
BKI (kg/m <sup>2</sup> )	0.7 ± 1.4	-0.27 ± 0.96	0.013
VA(kg)	0.7 ± 1.3	-0.19 ± 0.91	0.021
TAK (mmol troloxEqv./L)	21.5 ± 33.0	18.6 ± 26.1	AD
TOS (mmol troloxEqv./L)	-20.6 ± 16.2	-16.6 ± 32.2	AD
OSİ (AU)	-30.6 ± 22.1	-27.8 ± 29.8	AD
ARE (U/L)	-8.75 ± 32.3	-9.7 ± 20.0	AD
PON1 (U/L)	-10.7 ± 24.1	-6.5 ± 15.8	AD
LOOH (µmol/L)	-15.74 ± 23.09	-20.80 ± 22.09	AD

AD: Anlamlı Değil, APG: Açlık Plazma Glukozu, A1c: Glikolize Hemoglobin, BKI: Beden Kitle İndeksi, VA: Vücut Ağırlığı, TAK: Total Antioksidan Kapasite, TOS: Total Oksidan Seviye, OSİ: Oksidatif Stres İndeksi, PON1: Paraoksonaz, ARE: Arilesteraz, LOOH: Lipit Hidroperoksit

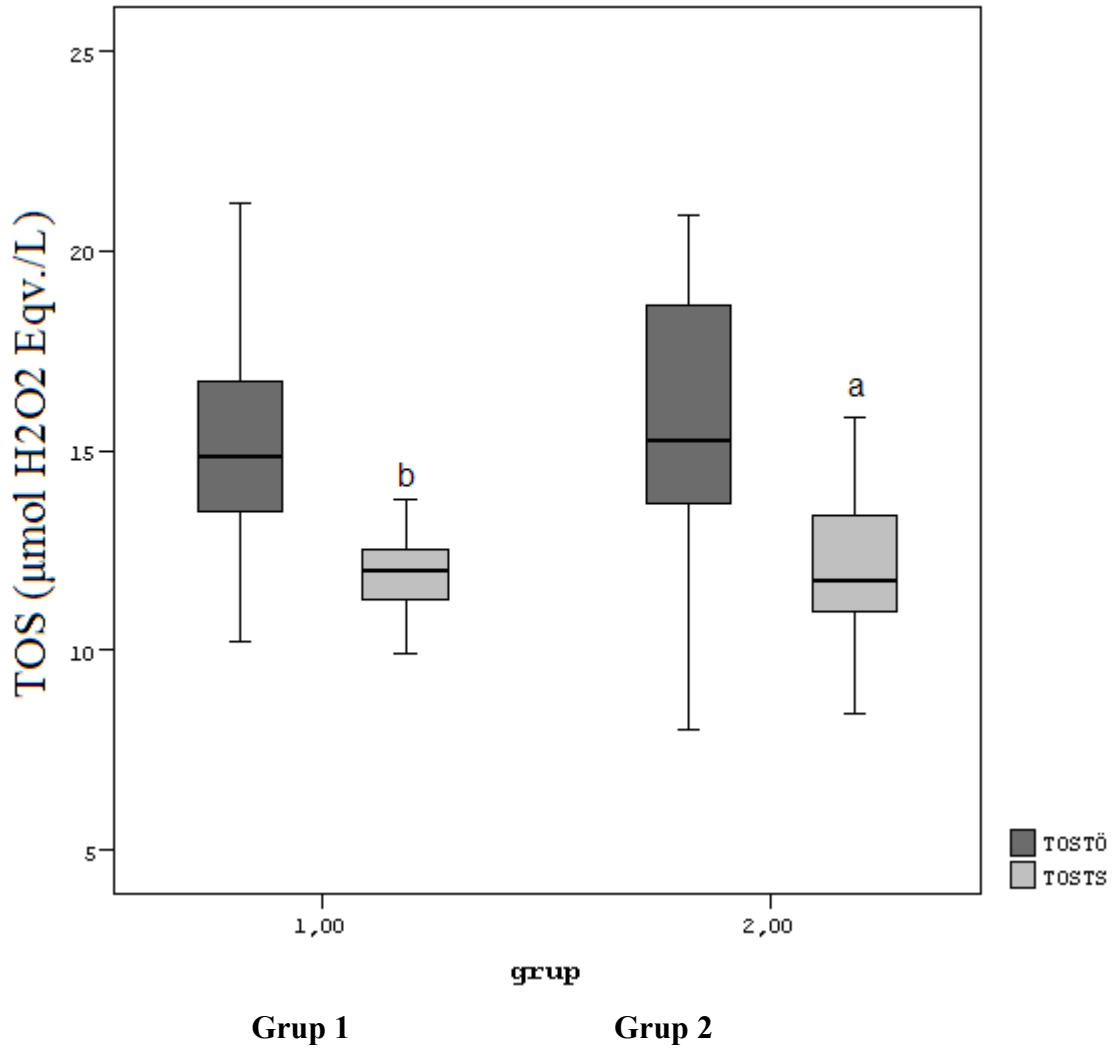
TAK'ın tedavi öncesi Grup 1'de ortalama değeri  $0.59 \pm 0.08$  mmol troloxEqv./L iken tedavi sonrasında  $0.70 \pm 0.14$  mmol troloxEqv./L'ye yükseldiği görüldü. Bu artış istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p=0.002$ , Tablo 5). TAK'ın tedavi öncesi Grup 2'de ortalama değeri  $0.56 \pm 0.08$  mmol troloxEqv./L iken tedavi sonrasında  $0.66 \pm 0.11$  mmol troloxEqv./L'ye yükseldiği görüldü. Bu artış istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p=0.002$ , Tablo 6). Her iki grubun tedavi öncesi ve tedavi sonrası TAK değerleri Şekil 4'de gösterilmiştir.



Şekil 4. Her iki grubun tedavi öncesi ve sonrası TAK değerleri

- a  
:  $p=0.002$ , tedavi öncesine göre
- b  
:  $p=0.002$ , tedavi öncesine göre

TOS'un tedavi öncesi Grup 1'de ortalama değeri  $15.6 \pm 3.2$   $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$  Eqv./Liken tedavi sonrasında  $12.0 \pm 1.7$   $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$  Eqv./L'ye düştüğü görüldü. Bu düşüş istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı idi ( $p < 0.001$ , Tablo 5). TOS'un tedavi öncesi Grup 2'de ortalama değeri  $15.6 \pm 3.35$   $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$  Eqv./L iken tedavi sonrasında  $11.98 \pm 1.93$   $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$  Eqv./L'ye düştüğü görüldü. Bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p = 0.001$ , Tablo 6). Her iki grubun tedavi öncesi ve tedavi sonrası TOS düşüşü Şekil 5'da gösterilmiştir.

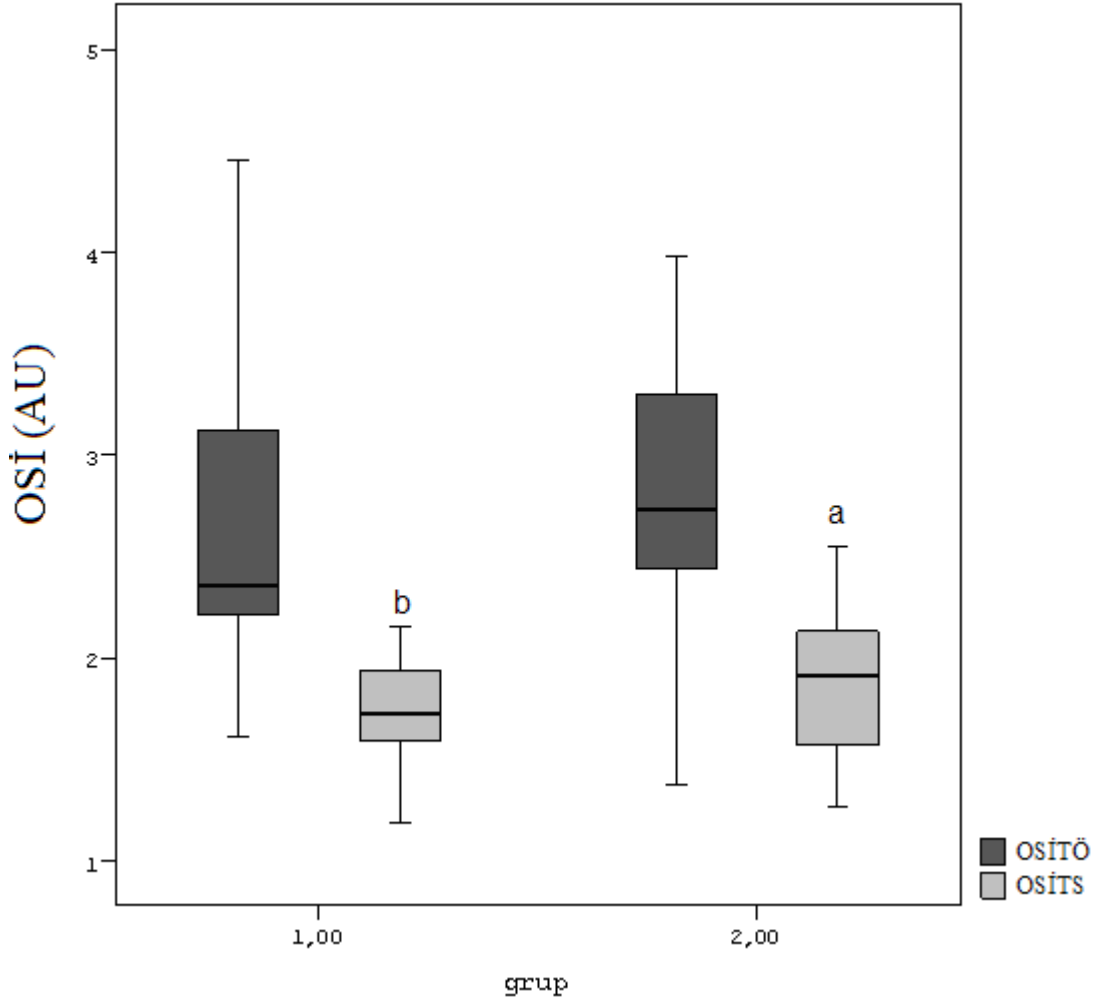


Şekil 5. Her iki grubun tedavi öncesi ve sonrası TOS değerleri

a :  $p < 0.001$ , tedavi öncesine göre

b :  $p = 0.001$ , tedavi öncesine göre

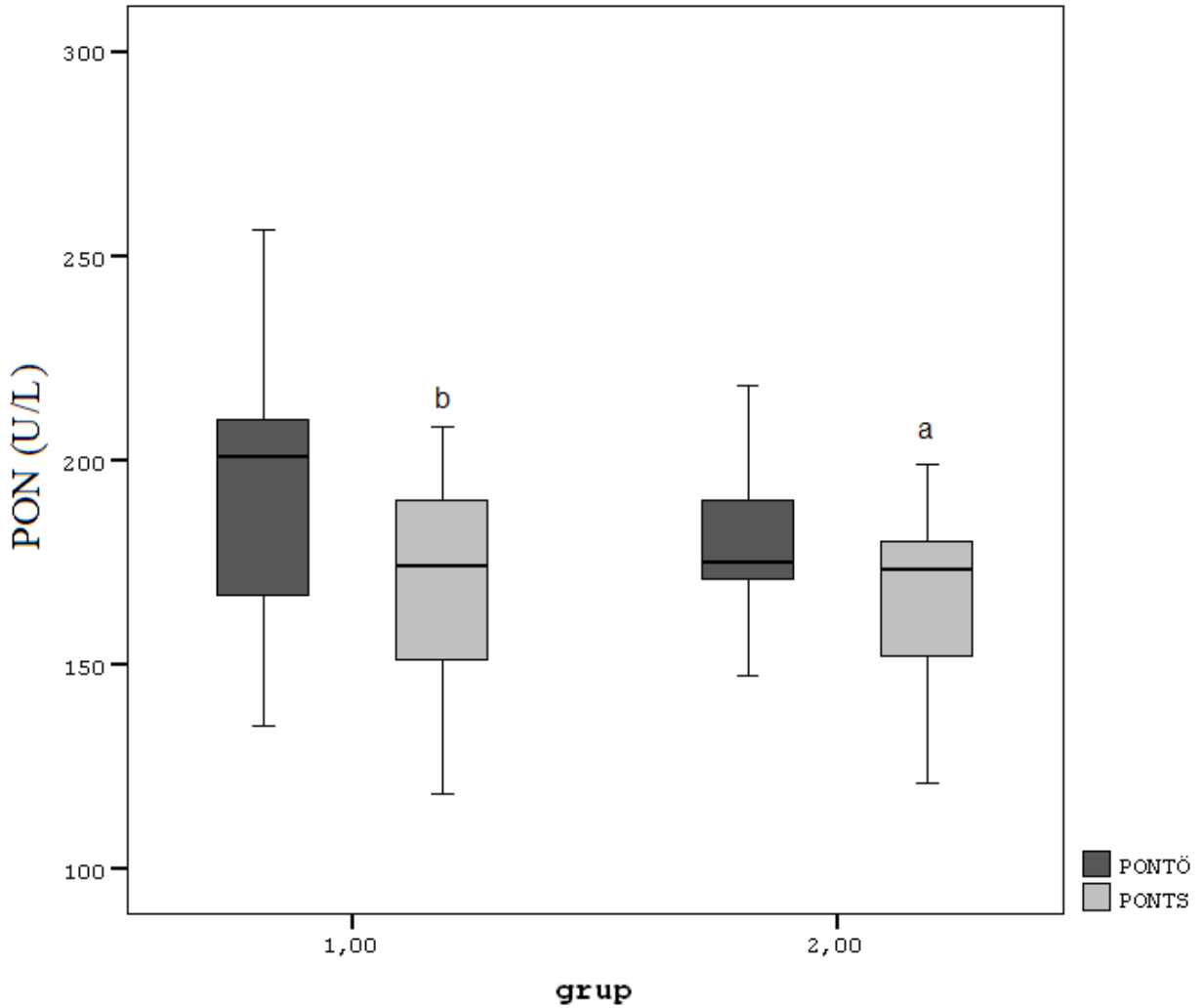
OSİ'nin tedavi öncesi Grup 1'de ortalama değeri  $2.70 \pm 0.74$  iken tedavi sonrasında  $1.75 \pm 0.35$ 'e düştüğü görüldü. Bu düşüş istatistiksel olarak ileri derecede anlamlıydı ( $p < 0.001$ , Tablo 5). OSİ'nin tedavi öncesi Grup 2'de ortalama değeri  $2.79 \pm 0.71$  iken tedavi sonrasında  $1.85 \pm 0.37$ 'e düştüğü görüldü. Bu düşüş istatistiksel olarak ileri derecede anlamlıydı ( $p < 0.001$ , Tablo 6). Her iki grubun tedavi öncesi ve tedavi sonrası OSİ'nin düşüşü Şekil 6'da gösterilmiştir.



**Şekil 6. Her iki grubun tedavi öncesi ve sonrası OSİ değerleri**

- a :  $p < 0.001$ , tedavi öncesine göre  
b :  $p < 0.001$ , tedavi öncesine göre

PON1'in tedavi öncesi Grup 1'de ortalama değeri  $196.2 \pm 28.6$  U/L iken tedavi sonrasında  $168.6 \pm 25.4$  U/L'ye düştüğü görüldü. Bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p=0.001$ , Tablo 5). PON1'in tedavi öncesi Grup 2'de ortalama değeri  $180.5 \pm 21.1$  U/L iken tedavi sonrasında  $166.8 \pm 23.6$  U/L'ye düştüğü görüldü. Bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p=0.036$ , Tablo 6). Her iki grubun tedavi öncesi ve sonrası PON1 düşüşü Şekil 7'de gösterilmiştir.

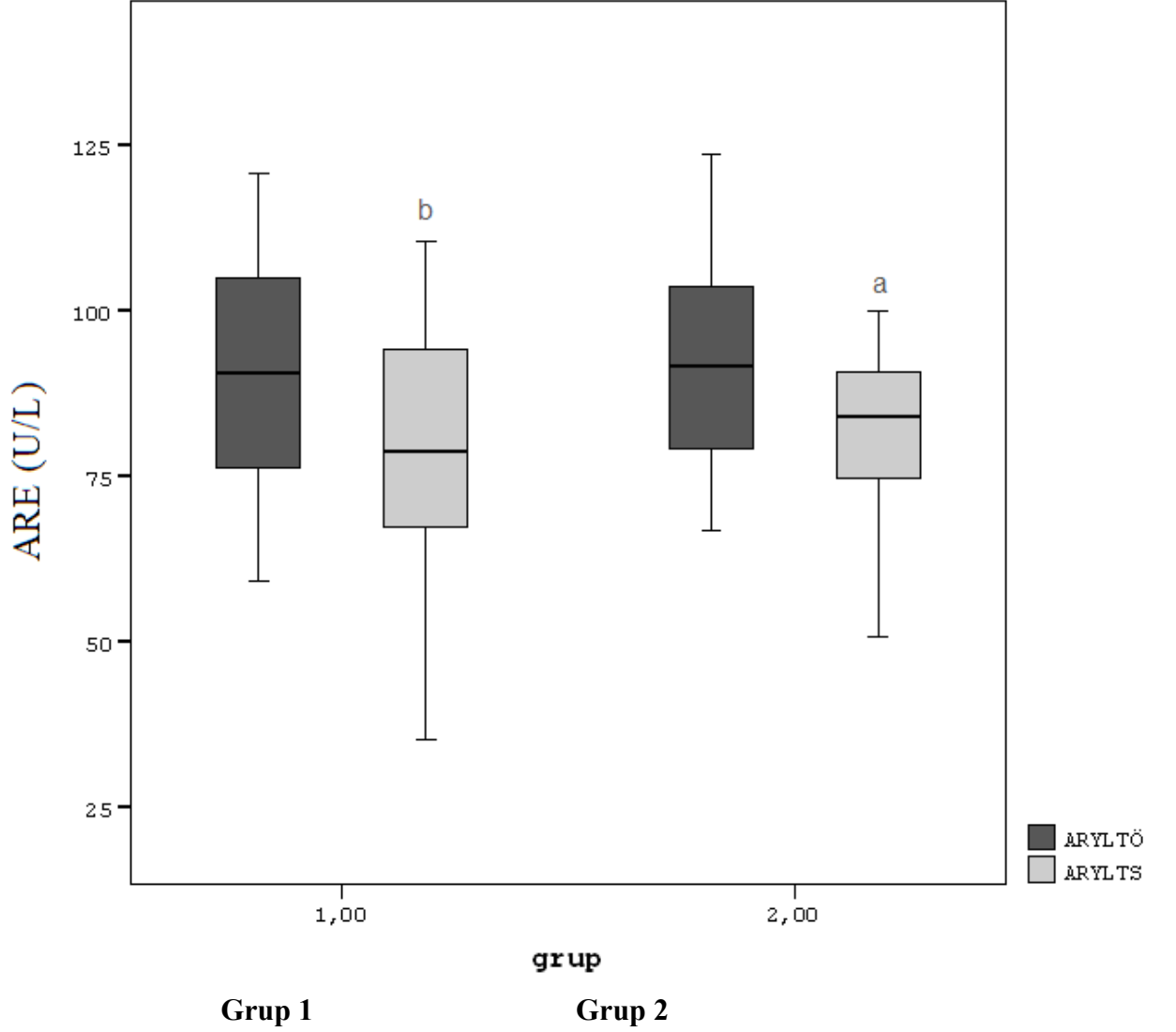


**Şekil 7. Her iki grubun tedavi öncesi ve sonrası PON1 değerleri**

a :  $p=0.001$ , tedavi öncesine göre

b :  $p=0.036$ , tedavi öncesine göre

ARE'nin tedavi öncesi grup 1'de ortalama değeri  $90.6 \pm 17.6$  U/L iken tedavi sonrasında  $78.3 \pm 18.6$  U/L'e düştüğü görüldü. Bu düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0.021$ , Tablo 5). ARE'nin tedavi öncesi grup 2'de ortalama değeri  $92.4 \pm 13.9$  U/L iken tedavi sonrasında  $81.3 \pm 12.3$  U/L'e düştüğü görüldü. Bu düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı. ( $p=0.023$ , Tablo 6). Her iki grubun tedavi öncesi ve tedavi sonrası ARE düşüşü Şekil 8'de gösterilmiştir.



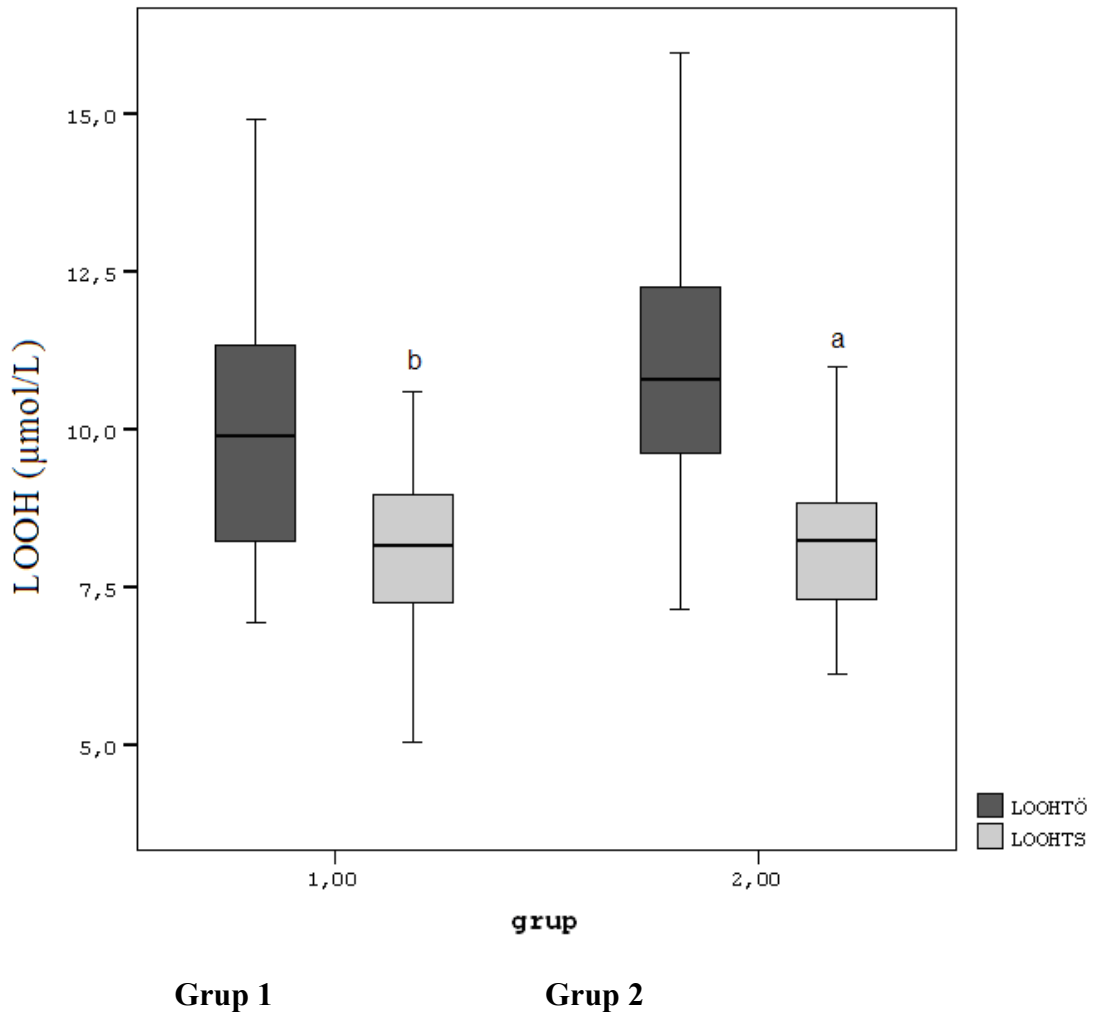
**Şekil 8. Her iki grubun tedavi öncesi ve sonrası ARE değerleri**

a :  $p=0.021$ , tedavi öncesine göre

b :  $p=0.023$ , tedavi öncesine göre



LOOH'un tedavi öncesi grup 1'de ortalama değeri  $10.0 \pm 2.3$   $\mu\text{mol/L}$  iken tedavi sonrasında  $8.0 \pm 1.5$   $\mu\text{mol/L}$ 'e düştüğü görüldü. Bu düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı. ( $p=0.001$ , Tablo 5). LOOH'un tedavi öncesi grup 2'de ortalama değeri  $10.97 \pm 2.27$   $\mu\text{mol/L}$  iken tedavi sonrasında  $8.31 \pm 1.3$   $\mu\text{mol/L}$ 'e düştüğü görüldü. Bu düşüş istatistiksel olarak ileri derecede anlamlıydı ( $p<0.001$ , Tablo 6). Her iki grubun tedavi öncesi ve tedavi sonrası LOOH düşüşü Şekil 9'da gösterilmiştir.



**Şekil 9. Her iki grubun tedavi öncesi ve sonrası LOOH değerleri**

- a :  $p=0.001$ , tedavi öncesine göre  
b :  $p<0.001$ , tedavi öncesine göre

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışma da, Tip 2 DM hastalarında sadece metformin ile kan şekeri regülasyonu sağlanamayan 50 hasta iki gruba ayrıldı. Birinci gruba Metformin+Pioglitazon, ikinci gruba ise Metformin+Sitagliptin verildi. Tip 2 DM hastalığının tedavisinde metformine eklenen inkretin sistemini hedef alan ilaçlardan DPP-IV inhibitörü olan sitagliptin, oldukça yeni olması nedeniyle çalışmamıza dahil edildi ve daha önceden kullanımda olan tiyazolidinedion türevi olan pioglitazon ile karşılaştırıldı. 3 aylık takip süresi sonunda, her iki gruptaki hastalardan, çalışma başında ve sonunda elde edilen, TAK, TOS, OSİ, paraoksonaz/arilesteraz (PON1) ve LOOH parametreleri üzerine etkilerini karşılaştırdık.

Oksidatif stres artışı pek çok hastalığın patogeneğinde rol oynar. Bu hastalıklardan biri de diyabetes mellitusdur. Tip 2 DM, tüm dünyada epidemik boyutlara varan yaygın bir halk sağlığı problemidir ve çoğunlukla vasküler komplikasyonları nedeniyle morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden biridir. Kalıtsal ve çevresel etkenler, karşılıklı olarak birbirleriyle etkileşerek, diyabetle ilişkili vasküler komplikasyonların gelişimini ve seyrini etkileyebilir. Tip 2 diyabetes mellituslu hastalarda sık görülen ateroskleroz ve diyabetin diğer komplikasyonlarının temelinde, vasküler hasar yatmaktadır. İnsülin direnci ve endotel disfonksiyonu, vasküler hasar oluşumuna katkıda bulunmaktadır. Endotel disfonksiyonunun temelinde ise, pek çok moleküler mekanizmaları farklı noktalardan etkileyen ya da birçok hücrel sinyalizasyon yollarının kavşağında yer aldığına inanılan oksidan/antioksidan durumun kritik rol oynadığı düşünülmektedir. Bu düşünceden hareketle, yeni kullanıma giren oral antidiyabetik ilaçların oksidatif/antioksidatif denge üzerindeki etkinlik farklılıklarını araştırmayı amaçladık.

Diyabetes Mellitus, kronik, metabolik bir bozukluk olduğu kadar aynı zamanda artmış bir oksidatif stres durumudur. Diyabetteki artmış serbest radikaller, proteinler, nükleik asitler ve lipidlerle etkileşerek membran bütünlüğünün bozulmasına, proteinlerde yapısal ve fonksiyonel değişikliklere yol açar. Serbest radikal ve nonradikal gruptaki reaktif oksidan maddeler vücuttaki metabolik reaksiyonların ürünüdür. Bu maddeler arasında süperoksit oksijen radikali (O<sub>2</sub><sup>-</sup>), hidroksil radikali (OH<sup>-</sup>), hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) ve lipid peroksitler

gibi reaktif oksijen türevleri (ROT) ile peroksinitrit (ONOO-) gibi reaktif nitrojen oksit türevleri (RNOT) yer alır. Normalde oksidanlarla antioksidanlar belirli bir denge halindedir. ROT ve RNOT'nin aşırı üretimi veya antioksidan aktivitenin azalması durumunda oksidatif stres oluşur. Bu dengenin oksidanlar lehine kayması halinde kaymanın derecesine göre oksidatif stres hafif, orta veya şiddetli olabilir. Organizma bu zararlı radikallerin etkisine karşı koyabilmek için enzimatik ve nonenzimatik antioksidan defans sistemlerine sahiptir. Serbest radikaller ve antioksidanlar arasındaki dengenin serbest radikaller lehine bozulması ile ortaya çıkan oksidatif stresin diyabetin makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlarına neden olduğu düşünülmektedir (142,143,144).

Diyabet ve komplikasyonlarının patogeneğinde rol oynayan artmış oksidatif stresin kaynağı olarak; kronik hiperglisemiye sekonder glukozun otooksidasyonu, sorbitol yolunun aktivitesi ve bu yolda NADPH tüketimi, proteinlerin progresif glikasyonu ve sonunda AGE oluşumu, hipergliseminin yol açtığı psödohipoksi hali, protein kinaz C'nin aktivasyonu, enerji metabolizmasındaki değişikliklerden kaynaklanan metabolik stres gibi çeşitli mekanizmalar gösterilmiştir (145-148). Memişoğulları R. ve arkadaşları tip 2 DM'de antioksidan durum ve lipid peroksidasyonu ile yaptıkları çalışmada, oksidatif stresin kaynağının kronik hiperglisemiye bağlı olduğunu saptamışlardır (145).

Oksidatif stres ve serbest radikallerin diyabetteki rolü, 1980 yılından bu yana geniş çapta tartışılmaya devam etmektedir (149). Valabhji ve arkadaşları diyabetik hastalarla nondiyabetikleri karşılaştırmışlar ve Trolox dengi antioksidan kapasite ile ölçülen değerlerde diyabetlilerde antioksidan durumda azalma saptamışlardır (150). Ceriello ve arkadaşları yaptığı çalışmalarda tip 2 diyabetli hastaların plazmalarında antioksidan kapasitede azalma tespit etmişlerdir (151). Maxwell ve arkadaşları (152) ile Hirsch ve arkadaşları (153) da yine benzer sonuçlar bulmuşlardır. Arif M. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise tip 2 diyabet hastalarında glukoz homeostazisin bozulmasıyla eş zamanlı olarak oksidanların arttığı ve antioksidanların azaldığını tespit etmişlerdir (154). Salonen ve arkadaşlarının yaptığı prospektif bir çalışmada, tip 2 diyabette doğal alfa tokoferol düzeylerinde azalma görülmüştür (155).

Bizde çalışmamızda antioksidatif durumu TAK ile değerlendirdik ve her iki grubumuzda da TAK değerlerinde, tedavi öncesine göre yükselme olduğunu tespit ettik. Bu yükselme her iki grup içinde istatistiksel olarak anlamlıydı. Her iki grubun, TAK yüzde değişimlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Her iki grubun TOS üzerine etkileri açısından istatistiksel olarak anlamlı azaltıcı etkilerinin olduğunu saptadık. Her iki grubun TOS yüzde değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Ayrıca bu çalışmada her iki grupta da plazma OSİ düzeylerinde benzer oranlarda düşüşler sağlandığı, bu düşüşünde istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı. Her iki grubun da OSİ'nin yüzde değişimlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Her iki oral antidiyabetik ilaç kombinasyonlarında, TAK düzeylerinin arttığını, TOS ve OSİ düzeylerinin azaldığını, bu etkilerinin temelinde kan şekere düzeylerinin normal sınırlara yakın tutulmasının rol oynadığını, bu yol üzerinden oksidatif stresi azaltabileceğini düşünmekteyiz.

Malondialdehit (MDA) lipid peroksidasyonu esnasında bir dizi reaksiyon sonucu meydana gelen ve serbest oksijen radikallerinin dokulara etkisi ile oluşan, oldukça reaktif bir metabolik üründür. Plazma MDA düzeyinin belirlenebilmesi dokulardaki lipid peroksidasyonunun ve dolayısıyla oksidatif stresin hassas göstergelerinden birisidir. Halifeoğlu İ. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada tip 2 diyabetik hastaların tedavi sonrası dönemde MDA düzeyinin düştüğü, buradan da oral antidiyabetik ilaç veya insülin enjeksiyonu sonucu kan glukoz düzeyi düşürülen kişilerde lipid peroksidasyonunda azalma olduğu görülmüştür (156).

Pek çok çalışmada diyabetik komplikasyonlar ile lipid peroksidasyonu arasındaki ilişki ortaya konulmuştur. Lipid peroksidasyonundan koruyucu mekanizmaların diyabetteki durumunu inceleyen bir çalışmada, plazma redükte glutatyon düzeylerinin, diyabetli hastalarda, sağlıklı kişilere göre anlamlı olarak düşük olduğu saptanmıştır, ayrıca bu düşüklüğün diyabetin ağırlık derecesi ile korelasyon gösterdiği görülmüştür (157). Konukoğlu ve arkadaşlarınca yapılan bir çalışmada tip 2 diyabet hastaları incelenmiş, hem anjiopatisi olanlarda hem de anjiopatisi olmayanlarda kontrol grubuna göre yüksek eritrosit lipid peroksid değerleri bulunmuştur. Ancak bu eritrositler hidrojen peroksit ile muamele

edildiğinde, anjiopatisi olanlarda, olmayanlara göre oldukça yüksek eritrosit lipid peroksid değerleri bulunmuştur (158). Uzel ve arkadaşları da tip 2 diyabetik hastalarda yüksek eritrosit lipid peroksid değerleri bulmuşlar ve retinopatisi olan komplike diyabetiklerde bu yüksekliğin daha da fazla olduğunu tespit etmişlerdir (159).

Çalışmamızda, 3 aylık tedavi sonrasında gerek metformin+pioglitazon grubunda gerekse metformin+sitagliptin grubunda ARE ve PON1 değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandı. Her iki grubun ARE ve PON1 üzerine yüzde değişimlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Arilesteraz ve paraoksonaz karaciğerden sentezlenen, serbest radikallerin zararlı etkilerine karşı hücreleri koruyan, antioksidan etki gösterdiği bilinen esterazlardır (160). Arilesteraz ve paraoksonaz, her ne kadar iki ayrı enzim olarak algılanırsa da, yapılan çalışmalar ve araştırmalar göstermiştir ki insan serumunda tek gen ürünü olan paraoksonaz enzimi hem arilesteraz, hem de paraoksonaz aktivitesine sahiptir (161). Paraoksonaz-1 (PON1), 354 aminoasitli glikoprotein yapısında ve üç aktiviteli bir enzimdir. Bunlar paraoksonaz, arilesteraz ve diazoksonazdır (162). PON1'den bahsederken aslında PON1'in arilesteraz ve paraoksonaz aktivitesinden bahsedeceğiz.

Diyabetli hastalarda yapılan çalışmalarda, PON 1 aktivitesinin, sağlıklı insanlara göre daha düşük olduğu bulunmuş ve böylece PON1, tip 2 DM ile ilişkilendirilmiştir (163). Diyabetiklerde PON1'in azalma mekanizması tam bilinmemektedir. Fakat artmış glukoz konsantrasyonu ile ilişkili olabileceği düşünülebilir. Glikasyon hem PON 1'i inaktive eder hem de HDL-K üzerindeki lipid peroksidasyonunu artırır. Yüksek glukoz seviyesi olan sağlıklılarda da PON1 aktivitesinin azaldığı gösterilmiştir(164).

Hipergliseminin ateroskleroza ve oksidatif strese zemin hazırladığı düşünülürse, diyabetli hastalarda serum PON1'in rolü ortaya çıkar. İnsülin dependent diyabetes mellitus (IDDM)'li olgularda PON155LL ve PON1192RR genotipleri daha sık görülmüştür. Yapılan bir çalışmada ise DM, böbrek yetmezliği, hiperkolesterolemi gibi KAH ile ilişkisi olduğu bilinen hastalıklarda düşük serum PON1 aktivitesinin genotipten bağımsız olduğu belirtilmiştir (165).

PON1 aktivitesi, aterosklerozun önemli bir basamağında rol oynayan serum lipoproteinlerini oksidasyondan korur, aynı zamanda ateroskleroza karşı önemli bir koruyucu role sahiptir (166). Japonlarda yapılan bir çalışmada PON1'in KAH için bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (167). Packard Cj. ve arkadaşları, KAH (+) olgularda, PON1 düzeyinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu bildirmişlerdir (168). Literatürdeki çeşitli çalışmalarda, bazı hastalık durumlarında arilesteraz ve paraoksonaz enzim aktivitelerinin azaldığı ve bu hastalıkların ateroskleroz için risk faktörü olduğu bildirilmiştir. McElveen ve arkadaşlarının yaptıkları bir vaka kontrol çalışmasında akut myokard enfarktüsü hastalarda serum PON1 aktivitesinin, sağlıklı kontrol grubuna göre önemli derecede düşük olduğu görülmüştür (169). Thomas Moya ve arkadaşları ratlarla yaptığı bir çalışmada %40 kadar kalori kısıtlamasıyla, PON1 aktivitesinde çok ciddi bir düşme olduğunu ve bunun Apo-J ve Apo-A1 ile güçlü bir korelasyon gösterdiğini, özellikle bu sonuçların dişi farelerde daha iyi gözlemlendiğini, bu nedenle PON1 aktivitesinin cinsiyetler arasında da önemli bir fark gösterdiğini rapor etmişlerdir (170). Diğer bir çalışmada, PON1'in arilesteraz aktivitesinin, LDL-K oksidasyonu esnasında yaklaşık %50 oranında azaldığı gösterilmiştir. LDL-K'yı oksidasyona karşı koruyan paraoksonaz enzimi okside LDL-K oluşumu esnasında zamana bağlı olarak inaktive olmaktadır. Bu olayın mekanizması henüz yeterince açıklanamamıştır. Paraoksonazın serbest sülfidril grubu ile lipid peroksidasyonunun bazı ürünleri arasında bir ilişki olabilir (171). Düşük PON 1 enzim aktivitesinin sebebi kesin olarak bilinmemesine rağmen iki önemli görüş ileri sürülmektedir: Bunlardan birincisi, düşük PON 1 aktivitesinin, HDL kolesterol ile ilişkili bir enzim olmasından dolayı, azalmış HDL-kolesterol seviyeleri ile ilişkili olabileceği, diğer bir görüş ise, antioksidan bir enzim olan PON1 aktivitesinin serum lipoproteinlerini oksidasyona karşı koruduğu ve oksidasyonun arttığı durumlarda kullanılması sonucu olarak da bu enzim aktivitesinin azalmış olabileceğidir (172).

Bizim çalışma bulgularımız da bu hipotezi destekler gözükmemektedir. Çalışmamızda okside LDL kolesterol seviyesi çalışılmamış olduğundan, bu konuda çok kesin fikirler beyan edememekteyiz. Fakat, özellikle metformin+sitagliptin grubunda, LDL kolesterol düzeylerinin tedavi süresince düşmemesi henüz daha lipid peroksidasyonu olaylarının devam etmekte veya tamamıyla kontrol altına alınamamış olduğunu, bundan dolayıda PON1 ve ARE enzimlerinin tüketilmeye devam edildiği, yada tedavi öncesinde artmış OSİ ve LOOH

seviyelerinden dolayı aşırı tüketildiğinden, henüz daha anlamlı yükselme vücut tarafından sağlanamadığı görülmektedir. Muhtemelen, çalışma süremiz 3 aydan daha fazla uzatılabilseydi, PON1 ve ARE enzim aktivitelerinin de artışı izleyebilirdik.

Çalışmamızda, lipidler üzerindeki oksidatif hasarı, LOOH parametresiyle değerlendirdik. Her iki grupta da plazma LOOH düzeylerinde benzer oranlarda düşüşler sağlandığını ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğunu saptadık. Her iki grubun, LOOH yüzde değişimlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Antioksidanların arttığı, oksidanların azaldığı bir durumda LOOH'ta da bir azalma beklenebilir.

Son yıllarda, in vitro yapılan bir çalışmada, HDL kolesterolün muhtemelen enzimatik bir mekanizma ile LDL kolesterolün oksidasyonunu önlemede etkili olduğu gösterilmiştir (173). HDL kolesterol, aterosklerozun başlamasını ve ilerlemesini inhibe etmekte ve böylece LDL kolesterol oksidasyonunu engellemektedir. Çeşitli epidemiyolojik çalışmalarda, serum HDL kolesterol seviyeleri ile ateroskleroz gelişim riski arasında ters bir ilişki olduğu gösterilmiştir (174). Ayrıca HDL kolesterolün, antiinflamatuvar ve antioksidan özelliklere de sahip olduğu bilinmektedir (175). Aslan M. ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışmada, HDL kolesterol seviyeleri, H. pylori pozitif kişilerde, H. pylori negatif kişilere göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Bu çalışmada, azalmış arilesteraz ve paraoksonaz aktiviteleri ile düşük HDL kolesterol seviyeleri arasında anlamlı bir korelasyon bulundu (176).

AGE'lerin gelişiminde ve toksik etkilerinin oluşumunda serbest oksijen radikalleri önemli rol oynarlar. AGE'lerin oluşumundan sonra bu ürünlerin reseptörlere bağlanması, serbest oksijen radikallerinin üretimine neden olur ve ardından birçok transkripsiyonel faktör aktive olur. Metforminin antioksidan etkisinin bir nedeni, dikarbonil ürünlerin gelişimini azaltarak AGE'leri azaltması olabilir. Metformin, yarattığı bu antioksidan etki sonrasında AGE'lerin reseptöre bağlanma gücünü azaltabilir. Diğer yandan, AGE gelişimini, mitokondrial elektron transport zincirinde artan superoksit anyonları arttırabilmektedir. Aynı süreçte pleotropik transkripsiyonel faktör ve nükleer faktör  $\kappa\beta$  (NF $\kappa$   $\beta$ ) gibi glisemik hasarda etkili olan yolakların aktivasyonuna neden olabilmektedirler. Lopez ve arkadaşları çalışmalarında, dikarbonil ürünlerinden olan gliksal ve metilgliksalin metformin ile reaksiyona girerek AGE üretimini önleyebildiklerini gösterdiler (177) Rousselot ve

arkadaşları, metforminin intrasellüler olarak serbest radikal gelişimini inhibe ettiğini tespit etmişlerdir (178).

Tiyazolidinedionlar, etkilerini nükleer reseptör olan PPAR'ye (peroxisome proliferator activated reseptor) bağlanarak gösterirler. Pioglitazon, tiyazolidinedion türevidir. PPARγ yolu ile periferik dokularda insülin sensitivitesini artırır. Nakatsuji H ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tip 2 DM olan Japon hastalarda 3 aylık pioglitazon tedavisiyle BMI'deki değişiklikten bağımsız olarak reaktif oksidatif stresin göstergesi olan dolaşımdaki tiyobarbitürik asit seviyesini düşürdüğü görülmüştür (179). Hidaka T ve arkadaşları ise pioglitazonun nitrik oksit biyoyararlanımını artırması yoluyla IGT olan hipertansif hastalarda endotel fonksiyonunu geliştirerek kısmen oksidatif stresi azalttığı (180), Majithiya JB ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise streptozosin alan ratlara pioglitazon verilmesiyle nitrik oksit seviyesini artırarak oksidatif stresi azalttığı görülmüştür (181). Majithiya JB ve arkadaşlarının çalışmasında pioglitazonun diyabetik stresi azalttığı L-NAME (L-Nitro-Arginine Methyl Ester) verilenlerde nitrik oksit olmamasından dolayı kan basıncı üzerine etkisinin olmadığı, Streptozosin verilen diyabetik ratlarda kan basıncı azalması nitrik oksit aracı olduğu söylenebilir (182).

Yapılan çalışmalarda pioglitazon, diyabetik retinopatili hastalarda proinflamatuvar merkezleri azalttığı, kardiyovasküler risk üzerine de potansiyel klinik yararlı etkisi gösterilmiştir (183). Başka bir çalışmada ise pioglitazon ile diyabetik tavşanların kalbinde oksidatif stresi azalttığı gösterilmiştir. Diyabetik hastaların kardiyovasküler sisteminde de benzer etkiler olduğu görülmüştür (184).

Ishida H ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada pioglitazonun diyabetik farelerde hiperglisemiye azaltarak ve glukozun indüklediği insülin sekresyon kapasitesini etkileyerek uzun dönem tedavide yararlı olduğu gösterilmiştir. İmmünohistokimyasal yöntemlerin sonuçlarıyla bu tedavinin oksidatif stresi azalttığı ve beta hücre kitlesini koruduğu gösterilmiştir. Pioglitazon tedavisi obez kişilerde beta hücre hasarına karşı kişiyi koruduğu ve insülin sekresyon kapasitesini düzenlemesine yararlı olduğu gösterilmiştir (185). Saitoh Y ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise pioglitazon, pankreas beta hücrelerinde yağ asit oksidatif stres indüksiyonunu ve apoptozisi azaltmıştır. Thiozolidinedionlar, DM'li hastalarda insülin



sekresyon kapasitesini korur ve beta hücre canlılığını devam ettirmektedir (186). Başka bir çalışmada ise tedavi almayan diyabetik hayvanlarda 8 haftalık pioglitazon tedavi süresince LPO ( lipit peroksidaz ) seviyesi azalmıştır. Bu çalışma gösteriyor ki DM'li hayvanlarda pioglitazon tedavisiyle oksidatif stresin düzeldiği gösterilmiştir(187). Başka bir çalışmada ise pioglitazon ile kronik hiperglisemili hastalarda oksidatif stresin azaldığı görülmüştür (188).

Sitagliptin, DPP-IV inhibitörü olarak adlandırılan yeni bir oral antihyperglisemiktir. Glisemik kontrolde gözlenen gelişme, aktif inkretin hormonların seviyelerinin artması aracılığıyla olabilmektedir. Sitagliptinin diyabetik hastalarda oksidatif / antioksidatif sistem üzerine etkileri yeterince bilinmemektedir. Yapılan bir çalışmada üç aylık sitagliptin tedavisi sonucunda oksidatif stresin azaldığı gösterilmiştir (189).

Bunck MC ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, antidiyabetik ilaçlarla oksidatif stresin azaldığı, ancak antidiyabetik ilaçların bırakılması ile oksidatif stresin tedavi öncesi değerlere geri döndüğü görülmüştür(190). Son yıllarda yapılan çalışmalarda oksidatif stres artışının pek çok hastalığın patogenezinde rol oynadığı anlaşılmaya başlanmıştır. Bu hastalıklardan biri de diyabetir. Deneysel olarak diyabet oluşturulan ratlarda yapılan çalışmalarda serbest oksijen radikallerinin ve lipid peroksidasyonunun arttığı saptanmıştır. Bu çalışmalarda oksidatif stres artışının diyabetin etiolojisinde ve ilerlemesinde rolü olduğu bildirilmiştir. Ayrıca uzamış oksidatif stresin ve antioksidan kapasitedeki değişikliklerin diyabete bağlı kronik komplikasyonların ortaya çıkışıyla da ilgili olduğu vurgulanmaktadır (191-193).

Çalışmamızda, diyabetik hastaları tedavi öncesi ve tedavi sonrası olarak değerlendirmeye aldık ve hipergliseminin şiddetli oksidatif stres meydana getirdiğini, tedaviyle hiperglisemi kontrol altına alınınca bu stresin oldukça azaldığını tespit ettik. Böylece yaptığımız çalışmayla, önceki çalışma sonuçlarını teyit etmiş olduk.

Tedavi sonrası metformin+pioglitazon grubunda, BKI değerlerinde, istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanırken, metformin+sitagliptin grubunda ise BKI'de istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir düşüş mevcuttu. Her iki grubun BKI'nin yüzde değişimlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttu. Pioglitazonun kilo alımı üzerine etkisinin olduğu görüldü. Her iki grupta da 3 aylık tedavi sonrasında, plazma glukoz ve A1c düzeylerine etkilerinin

benzer oranlarda düştüğü görüldü. Her iki grupta da, plazma glukoz ve A1c değerlerindeki bu düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı.

Lipid profiline etkileri bakımından, metformin+pioglitazon grubunda, TG, T.kolesterol, LDL kolesterol değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşme görülürken, HDL kolesterol değerinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir artma görüldü. Metformin+sitagliptin grubunda ise TG değerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşme görüldü. T.Kolesterol ve LDL kolesterol değerlerinde artma görüldü ve bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi. HDL kolesterol değerinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir artma görüldü.

Her iki grubu karşılaştırdığımız zaman, 3 aylık tedavi sonunda, lipid profiline etkileri bakımından, metformin+pioglitazon grubu, metformin+sitagliptin grubuna göre daha olumlu etkiler göstermekte ve dolayısıyla metformin+sitagliptin grubuna göre daha tercih edilebilir gözükmektedir.

Çalışmamızda hem metformin+pioglitazon, hem de metformin+sitagliptin çok iyi derecede tolere edildi. Hiçbir hastada hipoglisemi, laktik asidoz, kas ve karaciğer enzim yüksekliği gibi yan etkiler görülmedi.

Sonuç olarak tip 2 diyabetes mellitus, toplumda geniş bir popülasyonu ilgilendiren, sıklığı giderek artış gösteren, ciddi organ kayıpları, morbidite ve erken mortaliteye neden olabilen kronik bir hastalıktır. Giderek artan obezite, hareketsiz yaşam, beslenme bozuklukları ve ortalama yaşam süresindeki artış gibi faktörlere bağlı olarak diyabet prevalansı ve insidansı hızla artmaktadır. Diyabetik hastanın 15 yıl yaşlanınca taşıyacağı kardiyovasküler riski şimdiden taşıdığı düşünülürse ve buna ilave olarak hastalığın yalnızca ABD'deki yıllık maliyetinin 130 milyar olduğu göz önüne alınırsa, bu hastalardaki risk azaltıcı yöntemlerin ivedilikle alınması zorunluluğunun olduğu rahatlıkla anlaşılabilir. Diyabetik hastaların uzun süreli yüksek kan glukoz konsantrasyonlarına maruz kalmaları oksidatif stresi arttırabilir. Non enzimatik glikozilasyonun glukozun otooksidasyonu ile ilişkili olduğu ve yine glikozillenmiş proteinlerin serbest radikal oluşumunda çok önemli rol oynayabileceği düşünülmektedir.

Bizim çalışmamızda hem metformin+pioglitazon grubunun, hem de metformin+sitagliptin grubunun oksidan ve antioksidan denge üzerine olumlu etkileri olduğu görüldü. Bu etkilerinin temelinde kan şekeri düzeylerinin normal sınırlara yakın tutulmasının rol oynadığını, bu yol üzerinden oksidatif stresin azaltılabileceğini düşünmekteyiz. Bizim çalışmamızda olduğu gibi yapılan bazı çalışmalarda da diyabette antioksidan savunma sistemlerinin değiştiği gösterilmiştir. Diyabette oluşabilen oksidatif stres yeni terapötik yaklaşımlara yol açabilir. Antioksidanlar, büyük bir olasılıkla diyabette bozulan protein glikasyonunun, oksidatif stresin ve glukoz metabolizmasının düzeltilmesinde önemli etkiler oluşturabilir.

Diyabetes mellitus, tedavisi ömür boyu süren, kronik, progresif bir hastalıktır.. Diyabetik hastalarda glisemik kontrolün sağlanması, kan basıncının kontrol altında tutulması, yaşam tarzı değişikliğinin olması, kan lipid profilinin belirli hedefler içinde tutulması son derece önemlidir.

Diyabetin tedavisinde optimal glisemik kontrolü sağlamak için farmakolojik tedavi zorunludur. Günümüzde diyabetin ve diyabete bağlı komplikasyonların tedavisi zor ve pahalıdır. Diyabetin yeni ve güncel tedavi stratejileri ile kontrol altına alınması ile komplikasyonlar önlenir veya geciktirilebilir. Oral antidiyabetik ilaçlar tek başlarına veya birbirleriyle kombine olarak kullanılabilirler. Diyabetik hastalarda antidiyabetik ilaç kombinasyonunun kullanılmasının gerekebileceği, bu tedavinin de risk azaltıcı yöntemlerden birisi olması gerektiği bilinmelidir. Tedaviden sağlanacak yararların bilinciyle akılcı bir antidiyabetik ilaç tedavi politikası izlenmelidir. Antidiyabetik ilaçların uygun doz ve sürede kullanılarak maliyet etkin bir tedavi yöntemi uygulanmalıdır.

Diyabetik hastalarda, kan glukoz düzeylerinin normal sınırlara yakın tutulması antioksidan kapasiteyi artırmaktadır. Böylece diyabete bağlı olarak gelişen nefropati, retinopati, kardiyovasküler hastalıklar, diyabetik nöropati gibi uzun dönem komplikasyonların zararlı etkilerini azaltabilir veya önleyebilir.

Diyabet tedavisinde, bilinçli yaklaşmak, toplum olarak bilgi sahibi olmak ve toplumu bilinçlendirmek diyabetli hastaların yaşam kalitesini olumlu yönde etkilemektedir. Böylece diyabet tedavisi kişiye ve dolayısıyla ülkeye getirecek olan mali külfeti azaltacaktır. Bu konuyla ilgili olarak çalışmamızdaki kısıtlılıklar göz önüne alınarak ileride daha geniş kapsamlı ve uzun süreli klinik çalışmalar ile sonuçlarımızın teyit edilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

## 6. KAYNAKLAR

1. Diabetes Mellitus 2009 Multidisipliner Yaklaşımla Tanı Tedavi ve İzlem Ş.İmamoğlu S:115.
2. Narayan KM, Boyle JP, Thompson TJ, et al. Lifetime risk for diabetes mellitus in the United States. JAMA 2003; 290: 1884-1890.
3. Boden G. Pathogenesis of type 2 diabetes: insulin resistance. Endocrinol Metab Clin North Am 2001; 30: 801-815.
4. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025. Diabetes Care 1998; 21: 1414-31.
5. Budzikowski A. Obesity, diabetes and hypertension: a growing epidemic. Cardiol Rev 2003; 20: 9-10.
6. Cohen RA. Dysfunction of vascular endothelium in diabetes mellitus. Circulation 1993; 87: 67-76.
7. Boden G. Pathogenesis of type 2 diabetes: insulin resistance. Endocrinol Metab Clin North Am 2001; 30: 801-815.
8. Akkuş İ, Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri, Mimoza yayınları, Konya (1995).
9. Tabur S, Torun AN, Sabuncu T, Turan MN, Celik H, Ocak AR, Aksoy N. Non-diabetic metabolic syndrome and obesity do not affect serum paraoxonase and arylesterase activities but do affect oxidative stress and inflammation. Eur J Endocrinol. 2009 Dec 18.
10. Aksoy N, Vural H, Sabuncu T, Aksoy S. Effects of melatonin on oxidative-antioxidative status of tissues in streptozotocin-induced diabetic rats. Cell Biochem Funct. 2003 Jun;21(2):121-5.
11. Cheesman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. Br Med Bull 1993; 49:481-493.
12. Langenstroer P, Pieper GM. Regulation of spontaneous EDRF rebase in diabetic rat aorta by oxygen free radical. Am J Physiol 1992; 263: 257-265.
13. Davidson VL, Sittman DB. Biyokimya. Güner G (Çeviren).1.Baskı, İstanbul: Nobel, 2000
14. Akgül E, Tip II diabetes mellituslu hastalarda oksidan ve antioksidan mekanizmaların incelenmesi. Uzmanlık Tezi. Elazığ: Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya ve Klinik Biyokimya Anabilim Dalı, 1996.
15. Wolf SP, Dean RT. Glucose autoxidation and protein modification: The potential role of autoxidative glycosylation in diabetes Biochem J 1987; 245: 243-250).

16. Mackness B, Durrington PN, Mackness MI. Human serum Paraoxonase. *Gen Pharm* 1998; 3: 329-36.
17. Aviram M., Billecke S, Sorenson R, Bisgaier C, Nelton R, Rosenblat M., Eroglu J, Hsu C, Dunlop C, La Du B. Paraoxonase active site required for protection against LDL oxidation involves its free sulfhydryl group and is different from that required for its arylesterase/paraoxonase activities: selective action of human paraoxonase allozymes Q and R. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 13: 1617-1624.
18. Altuntaş Y. Diabetes Mellitus'un Tanımı Tanısı ve Sınıflaması, Her Yönüyle Diabetes Mellitus, Yenigün M, 2. Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., İstanbul, 2001; 51-62.
19. Williams G, Pickup JC. Diyabet El Kitabı Karşıdağ K (çeviri editörü). Üçüncü baskı Sigma Publishing Yayıncılık İstanbul 2004; 6-13.
20. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 15-35.
21. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. American Diabetes Association: Clinical Practice Recommendations 2003.
22. World Health Organisation Expert Committee on Diabetes Mellitus: WHO Technical Report Series 727. WHO, Geneva, 1985.
23. Diabetes in America. Bethesda, MD: National Institutes of Health; 1995.
24. Fagan TC, Deedwaqnia PC. The cardiovascular dysmetabolik syndrome. *Am J Med* 1998; 105: 77-82.
25. Haris MI, Flegal KM, Cowie CC et al. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in US adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Diabetes Care* 1998; 21: 518-524.
26. Satman I, Yılmaz MT, Şengül A et al. And The TURDEP Group: Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). *Diabetes Care* 2002; 25: 1551-1556.
27. King H, Rewers M. WHO Ad Hoc Diabetes Reporting Group: global estimates for prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 1993; 16: 157-177.
28. Haffner SM. Epidemiology of type 2 diabetes: risk factors. *Diabetes Care* 1998; 21:3-6.
29. National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity. Overweight, obesity, and health risk. *Arch Intern Med* 2000; 160: 898-904.

30. Hu FB, Sigal RJ, Rich-Edwards JW et al. Walking compared with vigorous physical activity and risk of type 2 diabetes in women: a prospective study. *JAMA* 1999; 282: 1433-1439.
31. Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ et al. Diet, lifestyle, and the risk of tip 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med* 2001; 345: 790-797.
32. Gloyn A. The genetics of diabetes:a progress report. *Practical Diabetes Int* 2001; 18: 246-250.
33. Shatten B, Smith G, Kuller L et al. Riskfactors for the development of type 2 diabetes among men enrolled in the usual care group of the multiple risk factor intervention trial. *Diabetes* 1993; 16: 1331-1338.
34. Weyer C, Bogardus C, Mott D et al. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of tip 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1999; 104: 787-794.
35. Pratley R, Weyer C. The role of impaired early insulin secretion in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2001; 44: 929-945.
36. Martin BC, Warram JH, Krolewski AS et al. Role of glucose and insulin resistance in development of tip 2 diabetes mellitus : results of a 25-year follow-up study. *Lancet* 1992; 340: 925-929.
37. Auwerx J, Mangelsdorf D. X-ceptors, nuclear receptors for metabolism. In: Stemme S, Olsson AG, editors. *Atherosclerosis XII*. Amsterdam: Elsevier Science B.V. 2000;21-39.
38. Havel PJ. Control of energy homeostasis and insulin action by adipocyte hormones: leptin, acylation stimulating protein, and adiponectin. *Curr Opin Lipidol* 2002; 13: 51-59.
39. McGarry JD. Dysregulation of fatty acid metabolism in the etiology of type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 7-18.
40. Unger RH. Lipotoxic diseases. *Annu Rev Med* 2002; 53: 319-336.
41. Boden G, Shulman GI. Free fatty acids in obesity and tip 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and beta-cell dysfunction. *Eur J Clin Invest* 2002; 32: 14-23.
42. Burant CF. Tip 2 diabetin tibbi tedavisi, Beşinci baskı, ADA. Port City Pres, 2004; 100.
43. Ceriolla A. The emerging role of postprandial hyperlycaemic spikes in pathogenesis of diabetic complications. *Diabet Med* 1998; 15: 188-193.
44. Molitch ME. Complications in diabetes mellitus and implications for nutrition therapy. Im *Handbook of Diabetes Medical Nutritonal Therapy*. ASPPEN Publication, 1996; 15-30.

45. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998; 352: 837-852.
46. Nickenig G, Böhm M. Interaction between insulin and AT1 receptor: relevance for hypertension and arteriosclerosis. *Basic Res Cardiol* 1998; 93: 135-139.
47. Schmidt AM, Yan SD, Wautier JL, et al. Activation of receptor for advanced glycation end products: a mechanism for advanced dysfunction in diabetic vasculopathy and atherosclerosis. *Circ Res* 1999, 84: 489-497.
48. Carvalho CR, Thirone AC, Gontijo JA, et al. Effect of captopril, losartan, and bradykinin on early steps of insulin action. *Diabetes* 1997; 46: 1950-1957.
49. Folli F, Saad MJ, Velloso L et al. Crosstalk between insulin and angiotensin II signaling systems. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999; 107: 133-139.
50. Gaede P, Vedel P, Parving H, et al. The Steno Type 2 Study: Intensive multifactorial intervention delays progression in diabetic micro and macroangiopathy in microalbuminuric type 2 diabetic patients. *Diabetologia* 1998; 41(1): 4.
51. Lu M, Kuroki M, Amano S, et al. Advanced glycation end products increase retinal vascular endothelial growth factor expression. *J Clin Invest* 1998; 101: 1219-1224.
52. Amiri F, Garcia R. Renal angiotensin II receptors and protein kinase C in diabetic rats: effects of captopril, losartan, and bradykinin on early steps of insulin action. 1997; 46: 1950-1957.
53. Breyerj A. Diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. *Am J Kidney Dis* 1992; 20: 533-547.
54. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med* 1994; 331: 1480-1487.
55. Brownlee M, Cerami A, Vlassara H. Advanced glycosylation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. *N Engl J Med* 1988; 318: 1315-1321.
56. Bursell SE, Clermont AC, Aiello LP, et al. High dose vitamin E supplementation normalizes retinal blood flow and creatinine clearance in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 1245-1251.
57. Bursell SE, King GL. Can protein kinase C inhibition and vitamin E prevent the development of diabetic vascular complications? *Diabetes Res Clin Pract* 1999; 45: 169-182.



58. Grene DA, Lattimer SA, Sima AAF. Pathogenesis and prevention of diabetic neuropathy. *Diabetes Metab Res Rev* 1988; 4: 201-221.
59. Akkuş İ. Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri, 1. Baskı. Mimoza Yayınları, 1995, Konya.
60. Halliwell B, Gutteridge JM, Cross CE Free Radicals, antioxidants and human disease: Where are we now? *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 1992; 119(6), 598-620.
61. Cherubini A, Ruggiero C, Polidori MC, Mecocci C. Potential markers of oxidative stress in stroke. *Free Radical Biology. Medicine* 2005; 39: 841–852.
62. Young IS, Woodside JV. Antioxidants in health and disease. *J Clin Pathol* 2001; 54:176-186.
63. Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA et al. Oxidative stress and stress-activated signaling pathways: a unifying hypothesis of type 2 diabetes. *Endocrinol Rev* 2002; 23: 599-622.
64. Vincent AM, Russell JW, Low P, Feldman EL. Oxidative Stress in the Pathogenesis of Diabetic Neuropathy. *Endocrine Reviews*. 2004; 25: 612–628.
65. Irshad M, Chaudhuri PS. Oxidant-antioxidant system: role and significance in human body. *Indian J Exp Biol* 2002; 40: 1233-1239.
66. Memisogullari R, Taysi S, Bakan E, Capoglu I: Antioxidant Status and Lipid Peroxidation in Type II Diabetes Mellitus. *Cell Biochem Func*. 2003; 21: 291-296.
67. Pratico D. Antioxidants and endothelium protection. *Atherosclerosis* 2005; 181: 215–224.
68. Kuyvenhoven JP, Meinders AE. Oxidative stress and diabetes mellitus, Pathogenesis of long-term complications. *European Journal of Internal Medicine* 1999; 10(1): 9-19.
69. Niki E, Yoshida Y, Saito Y, Noguchi N. Lipid peroxidation: Mechanisms, inhibition, and biological effects. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2005; 338: 668–676.
70. Şekeroğlu MR, Şahin H, Dülger H, Algün E. The effect of dietary treatment on erythrocyte lipid peroxidation, superoxide dismutase, glutathione peroxidase, and serum lipid peroxidation in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Biochem* 2000; 33: 669-674.
71. Memişoğulları R, Bakan E. Levels of ceruloplasmin, transferrin, and lipid peroxidation in the serum of patients with Type 2 diabetes mellitus. *Journal of Diabetes and Its Complications* 2004; 18: 193–197.

72. Daimon M, Hama K, Susa S, Kimura M, Yamatani K, Ohnuma H, Manaka H, Kato T. Hyperglycemia is a factor for an increase in serum ceruloplasmin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21: 1525-1528.
73. Halliwell B. Antioxidant characterization. Methodology and mechanism. *Biochemical Pharmacology* 1995; 49(10): 1341-1348.
74. Robertson RP, Harmon J, Tran PO et al.  $\beta$ -cell glucosetoxicity, lipotoxicity, and chronic oxidative stress in type 2 diabetes. *Diabetes* 2004; 53(Supplement 1): 119-124.
75. Tiedge M, Lortz S, Drinkgern J, Lenzen S. Relation between antioxidant enzyme gene expression and antioxidative defense status of insulin-producing cells. *Diabetes* 1997; 46:1733-1740.
76. Tiedge M, Lortz S, Munday R, Lenzen S. Complementary action of antioxidant enzyme in the protection of bioengineered insulin-producing RIN m5f cells against the toxicity of reactive oxygen species. *Diabetes* 1998; 47(10): 1578-1585.
77. Houslay MD. 'Crosstalks': a pivotal role for protein kinase C in modulating relationships between signal transduction pathways. *European Journal of Biochemistry* 1991; 195(1): 9-27.
78. Donath MY, Gross DJ, Cesari E, Kaiser N. Hyperglycemia-induced  $\beta$  cell apoptosis in pancreatic islets of Psammomys obesus during development of diabetes. *Diabetes* 1999; 48(4): 738-744.
79. Bonnefont-Rousselot D. Glucose and reactive oxygen species. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* 2002; 5(5): 561-568.
80. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001; 414(6865): 813-820.
81. Green K, Brand MD, Murphy MP. Prevention of mitochondrial oxidative damage as a therapeutic strategy in diabetes. *Diabetes* 2004; 53 (Supplement 1): 110-118.
82. Altan N, Yiğit Ş, Elmalı E et al. Effects of the Sulfonylurea Glyburide on Superoxide Dismutase in Streptozotocine-Induced Diabetic Rat Muscle. *General Pharmacology* 1997; 28(5): 795-796.
83. Gillery P, Monboisse JC, Maquart FX et al. Glycation of proteins as a source of superoxide. *Diabetes* 1988; 14(1): 1114-1120.
84. Dinçer Y, Akçay T, Alademir Z et al. Effect of oxidative stress on glutathione pathway in red blood cells from patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism* 2002; 51(10): 1360-1362.

85. Bierhaus A, Chevion S, Chevion M et al. Advanced glycation end product-induced activation of NF-kappaB is suppressed by alpha-lipoic acid in cultured endothelial cells. *Diabetes* 1997; 46(9): 1481-1490.
86. Eidland A, Sebekova K, Schinzel R. Advanced glycation end products and the progressive course of renal disease. *American Journal of Kidney Diseases* 2001; 38 (4): S100-106.
87. Maritim AC, Sanders RA, Watkins JB. Diabetes, oxidative stress and antioxidants: Review. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology* 2003; 17(1): 4-38.
88. Aldridge W N. An enzyme hydrolyzing diethyl p-nitro phenyl phosphate (E600) and its identity with the A-esterase of mammalian sera. *Biochem J* 1953; 53: 117-24.
89. Ooms A J, Boter H L. Sterospecificity of hydrolytic enzymes in their reaction with optically active organophosphorus compounds. The reaction of cholinesterases and paraoxonase with S-alkyl p-nitrophenyl methyl phosphono thiolates *Biochem Pharmacol* 1965; 12: 1839-45.
90. Mackness MI, Hallam SD, Peard T, Warner S, Walker CH. The separation of sheep and human serum "A"-esterase activity into the lipoprotein fraction by ultracentrifugation. *Comp Biochem Physiol B*. 1985; 82: 675-7.
91. Geldmacher-von Mallinckrodt M., Petenyi M., Flugel M., Burgis H, Dietzel B, Metzner H., Nirschl H., Renner O. Genetically determined polymorphism of human serum paraoxonase. *Humangenetik*. 1973; 17: 331-5.
92. Brophy V H., Jampsa RL, Clendenning J B., McKinsty L A, Jarvik G P, Furlong CE. Effects of 5' regulatory-region polymorphisms on paraoxonase gene (PONI) expression. *Am J Hum Genet*. 2001; 68: 1428-36.
93. Lipincott W. Paraoxonase a cardioprotective enzyme: continuing issues, *Curr Opin Lipidol* 2004; 15:261-7.
94. Shamir R, Hartman C, Karry R, Pavlotzky E, Eliakim R, Lachter J, Suissa A, Aviram M; Paraoxonases 1, 2 and 3 are expressed in human and Mouse gastrointestinal tract and in Caco-2 cell line: selective secretion of PON1 and PON2. *Free Radical biology*. 2005;39: 336-44.
95. Agachan B, Ergen H A, Karaali Z E, Isbir T, PON1 55 and 192 Polymorphism and Its Effects to Oxidant-Antioksidant System in Turkish Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Physiol Res* 2005; 54: 287-293.
96. Ozols J. Isolation and complete covalent structure of liver micrasomal paraoxonase. *Biochem J*. 1999; 338: 265-272.

97. Watson AD, Berliner J A, Rama S Y, La Du B N, Faull K F, Fogelman AM, Navab M: Protective effect of high density lipoprotein associated paraoxonase. Inhibition of the biological activity of minimally oxidized low density lipoprotein. *J Clin Invest* 1995; 96: 2882-91.
98. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis. In: Braunwald E. *Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 4. ed. W. B. Saunders Company. Philadelphia 1992; 1106-9
99. Costa L, Vitalone A, Cole T B, Furlong C E. Modulation paraoxonase (PON1) activity. *Biochemical Pharmacology*. 2005; 15;69(4): 541-50.
100. Seres I, Paragy G, Deschen E, Fulop Jr T, Khalil A. Study of factors influencing the decreased HDL associated PON1 activity with aging. *Experimental gerontoloji*. 2004; 39: 59-66.
101. Fere N, Camps J, Fernandez-Balart J, Arija V, Murphy M.M, Ceruello S, Biarnes E, Vilella E, Tous M, Joven J. Regulation of serum paraoxonase activity by genetic Nutritional and lifestly factors in the general population. *Clin Chemistry* 2003; 49: 1491-7.
102. Ozols J. Isolation and complete covalent structure of liver micrasomal paraoxonase *Biochem J* 1999; 338: 265-72.
103. Vlachos G D, Bartzeliotou A, Schulpis K H, Partsinevelos G A, Lazaropoulou C, Papadima C, Papastamataki M, Antsaklis A, Papassotiriou I. Maternal-neonatal serum paraoxonase-1 activitiy in relation to the mode of delivery. *Clin Biochemistry*. 2006;39:923-8.
104. Aviram M. Does paraoxonase play a role in susceptibility to cardiovascular disease? *Mol Med Tod*. 1999; 5: 381-6.
105. Erden İ. ST Elevasyonlu Miyokard Enfarktuslu Hastalarda İnsan Paraoxonase geni Met-Leu/55 Polimorfizmi. *Uzmanlık Tezi, İstanbul*, 2004.
106. James R, Leviev I, Ruiz J, Passa P, Fuegel P, Gavin MCB. Promoter polymorphism T(-107)C of the paraoxonase PON1 gene is a risk factor for coronary heart disease in type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2000; 29:390–39.
107. UK Prospective Diabetes Study Group (UKPDS) İntensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998; 352:837-53.
108. UK Prospective Diabetes Study Group (UKPDS) glycemic control with diet, sulfonylureas, or insulin in patients with type 2diabetes mellitus: progressive requirment for multipl therapies. *JAMA* 1999;281: 2005-12.

109. European Diabetes Policy Group. A desktop guide to type 2 diabetes mellitus. *diabet med* 1999;16:716-30).
110. Temelkova Kurktschiev TS, Koehler C, Henkel E, Leonhardt W, Fuecker K, Hanefeld M, Postchallenge plasma glucose and glyceemic spikes are more strongly associated with atherosclerosis than fasting glucose or Hba1c level. *Diabetes Care* 2000;23:1830-4.
111. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998; 352: 837-852.
112. Standl E, fuchtenbusch M. The role of oral antidiabetic agents: why and when to use an early-phase insulin secretion egent in Type II diabetes mellitus. *Diabetologia* 2003; 46(Suppl 1): M30-6.
113. Bahçeli M. Oral antidiyabetik ilaçlar ve yeni uygulamalar, Diabetes mellitusun modern tedavisi, Yılmaz MT, Bahçeci M, Büyükbeşe MA, 1. Baskı, Türk Diyabet Vakfı, İstanbul, 2003; (2): 35-54.
114. Stumvoll M, Haring H, Matthaei S, Metformin,Textbook of Type 2 Diabetes 2003, Goldstein B, Müler-Wieland D 1. baskı çevirisi, Tıp 2 Diyabet, AND Danışmanlık,Eğitim, Yayıncılık ve Organizasyon Akman A 2004 ;87-97.
115. Satman İ, Salman S, Oral Antidiyabetik İlaçlarla Tedavi, Her Yönüyle Diabetes Mellitus, Yenigün M, 2. Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., İstanbul, 2001; 933-950
116. Bailey, CJ, Turner, RC. Metformin. *N Engl J Med* 1996; 334:574.
117. Schafer, G. Biguanides. A review of history, pharmacodynamics and therapy. *Diabete Metab* 1983; 9:148.
118. McCulloch DK: Drugs that improve insülin action: biguanides (metformin) and thiazolidinediones . In: Rose B, ed. *UpToDate Vol.12.2*. Wellesley MA 02181:BDR, Inc.;2004.
119. Bailey CJ. Biguanides and NIDDM . *Diabetes Care* 1992; 15: 755-72.
120. Bailey CJ, Turner RC. Metformin. *N Engl Med* 1996;334:574-9.
121. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. (UKPDS) 13: Relative efficacy of randomly allocated diet, sulphonylureas, insülin, or metformin in patients with newly diagnosed non-insülin-dependent diabetes followed for three years *BM* 1995; 310:83-8.
122. Hermann LS, Schersten B, Bitzen PO, Kjellström T, Lindgearde F, Melander A. Therapeutic comparison of metformin and sulfonylurea, alone and in various combinations. A double-blind controlled study. *Diabetes Care* 1994;17:1100-9.

123. DeFronzo,RA, Goodman, AM. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus.The Multicenter Metformin Study Group.N Engl J Med 1995, 333:541-9.
124. Diabetes Mellitus 2009 Multidisipliner Yaklaşımla Tanı Tedavi ve İzlem Ş.İmamoğlu S:151-153.
125. Bauman WA, Shaw S, Jayatileke E, Spungen AM, Herbert V. Increased intake of calcium reverses vitamin B12 malabsorption induced by metformin.Diabetes Care 2000; 23: 1227-31.
126. Gan SC, Barr J, Arieff AI, Pearl RG. Biguanide-associated lactic acidosis:case report and review of the literature.Arch Intern Med 1992;152:2333-6.
127. Iwamoto Y, Kosaka K, Kuzuya T, Akanuma Y, Shigeta Y, Kaneko T. Effects of troglitazone:a new hypoglycemic agent in patients with NIDDM poorly controlled by diet therapy.Diabetes Care 1996; 19:151-6.
128. Fonseca VA, Valiquett TR, Huang SM, Ghazzi MN, Whitcomb RW. Troglitazone monotherapy improves glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus:a randomized,controlled study.The Troglitazone Study Group.7 Clin Endocrinol Metab 1998;83:3169-76.
129. Lebovitz HE, Dole JF, Patwardhan R, et al. Rosiglitazone monotherapy is effective in patients with type 2 diabetes.7 Clin Endocrinol Metab 2001;86:280-8.
130. Khan MA, St Peter JV, Xue JL. A prospective,randomized comparison of the metabolic effects of pioglitazone or rosiglitazone in patients with type 2 diabetes who were previously treated with troglitazone.Diabetes Care 2002;25:708-11.
131. Gitlin N, Julie NL, Spur CL, Lim KN, Juarbe HM. Two cases of severe clinical and histologic hepatotoxicity associated with troglitazone.Ann Intern Med 1998;129:36-38.
132. Shadid S, Jensen MD.Effects of pioglitazone versus diet and exercise on metabolic health and fat distribution in upper body obesity.Diabetes Care 2003; 26:3148-52.
133. Diabetes Mellitus 2009 Multidisipliner Yaklaşımla Tanı Tedavi ve İzlem Ş.İmamoğlu S:155.
134. Nesto RW, Bell D, Bonow RO, et al.Thiazolidinedione use,fluid retention,and congestive heart failure:a consensus statement from the American Heart Association and American Heart Association and American Diabetes Association.Circulation 2003; 108:2941-8.
135. Cefalu WT. Pharmacotherapy for the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus: rationale and specific agents. Clinical Pharmacol Ther 2007; 81:636-49.

136. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem* 2004; 37(4): 277-285.
137. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *J. Clinical Biochemistry* 2005; 47(5): 119– 129.
138. Furlong C.E, Li W.F, Brophy VH, Jarvik G.P, Richter R.J, Shih D.M., Lusic AI, Costa L.G. The PON1 gene and detoxication. *Neurotoxicology*, 2000, 21(4):581-87.
139. Furlong CE, Richter R.J, Seidel S.L. and Motulsky AG.: Role of genetic polymorphism of human plasma paraoxonase/arylesterase in hydrolysis of the insecticide metabolites chlorpyrifos oxon and paraoxon. *Am J Hum Genet.* 1998, 43:230-32.
140. Menckness M.I, Arrol S, Durrington P.N, Paraoxonase prevents accumulation of lipoperoxides in low-density lipoprotein. *FEBS Lett.* 1991, 286: 152-54.
141. Arab K, Steghens JP. Plasma lipid hydroperoxides measurement by an automated xylenol orange method. *Analytical Biochemistry* 2004; 325: 158-163.
142. Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA et al. Oxidative stres and stres-activated signaling pathways: a unifying hypothesis of type 2 diabetes. *Endocrinol Rev* 2002; 23: 599-622.
143. Vincent AM, Russell JW, Low P, Feldman EL. Oxidative Stress in the Pathogenesis of Diabetic Neuropathy. *Endocrine Reviews.* 2004; 25: 612–628.
144. Irshad M, Chaudhuri PS. Oxidant-antioxidant system: role and significance in human body. *Indian J Exp Biol* 2002; 40: 1233-1239.athways: a unifying hypothesis of type 2 diabetes. *Endocrinol Rev* 2002; 23: 599-622.
145. Memisogulları R, Taysı S, Bakan E, Capaoglu I. Antioxidant status and lipid peroxidation in type II diabetes mellitus. *Cell Biochem Funct* 2003; 21: 91-296.
146. Wollf SP, Dean RT. Glucose autooxidation and protein modification: the potencial role of ‘autoxidative glycosylation’ in diabetes. *Biochem J* 1987; 245: 243-50.
147. Lee AY, Chung SS. Contributions of polyol pathway to oxidative stress in diabetic cataract. *FASEB J* 1999; 13: 23-30.
148. Altan N, Dinçel AS, Koca C. Diabetes Mellitus ve Oksidatif Stres. *Turk J Biochem* 2006; 31: 51-6.
149. Baynes JW. Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. *Diabetes* 1991; 40(4): 405-412.
150. Valabhji J, McColl AJ, Richmond W, et al. Total antioxidant status and coronary artery calcification in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:1608-1613.

151. Ceriolla A, Bortolotti N, Pirisi M, et al. Total plasma antioxidant capacity predicts thrombosis-prone status in NIDDM patients. *Diabetes Care* 1997;20:1589-1593.
152. Maxwell SR, Thomason H, Sandler D, et al. Antioxidant status in patients with uncomplicated insulin dependent non insulin diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest* 1997;27:484-490.
153. Hirsch IB, Atchley DH, Tsai E, et al. Ascorbic acid clearance in diabetic nephropathy. *J Diabetes Complications* 1998;12:259-263.
154. Arif M, Islam MR, Waise TM, Hassan F, Mondal SI, Kabir Y. Department of Biochemistry and Molecular Biology, University of Dhaka, Dhaka, Bangladesh. marif567@yahoo.com *Diabetes Metab.* 2010 Feb;36(1):51-7. Epub 2009 Dec 29.
155. Salonen JT, Nyyssonen K, Tuomainen TP, et al. Increased risk of non-insulin dependent diabetes mellitus at low plasma vitamin E concentrations : a four year follow up study in men. *Br Med J* 1995;311:1124-1127.
156. Halifeoğlu İ, Karataş F, Çolak R, Canatan H, Telo S *Tip 2 Diyabetik Hastalarda Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Oksidan ve Antioksidan Durum Fırat Tıp Dergisi* 2005;10(3): 117-122.
157. Porter NA. Chemistry of lipid peroxidation. *Methods Enzymol* 1984; 105: 273-293.
158. Konukoğlu D, Akçay T, Dinçer Y et al. The susceptibility of red blood cells to autoxidation in type 2 diabetic patients with angiopathy. *Metabolism* 1999; 48: 1481-1484.
159. Uzel N, Sivas A, Uysal M et al. Erythrocyte lipid peroxidation and glutathione peroxidase activities in patients with diabetes mellitus. *Horm Metabol Res* 1987; 19: 89-90.
160. Lipincott W. Paraoxonase a cardioprotective enzyme: continuing issues, *Curr Opin Lipidol* 2004; 15:261-7.
161. Aslan M, Kösecik M, Horoz M, Selek S, Celik H, Erel O. Assessment of paraoxonase and arylesterase activities in patients with iron deficiency anemia. *J.atherosclerosis.* 2006.04.007.
162. Canales A, Sanchez-Muniz FJ. Paraoxanase, something more than an enzyme *Med Clin (Barc)* 2003;121:537-48.
163. Mackness B, Mackness MI, Arrol S, Turkie W, Julier K, Abuasha B, Miller JE, Boulton AJ, Durrington PN. (1998). Serum paraoxonase (PON1) 55 and 192 polymorphism and paraoxonase activity and concentration in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Atherosclerosis.* 139(2):341-349.



164. Deakin S., James R. W., Genetic and Enviromental factors modulating serum concentrations and activities of the antioxidant enzyme paraoxonase –I Clinical Science (2004) 107, 435-447.
165. James R, Leviev I, Ruiz J, Passa P, Fuegel P, Gavin MCB. Promoter polymorphism T(-107)C of the paraoxonase PON1 gene is a risk factor for coronary heart disease in type 2 diabetic patients. Diabetes 2000; 29:390–39.
166. Ng CJ, Shih DM, Hama SY, Villa N, Navab M, Reddy ST. The paraoxonase gene family and atherosclerosis. Free Radic Biol Med 2005;38:153–63.
167. Rhoads G.G., Gulbrandsen C.L., Kagan A.: Serum lipoproteins and coronary heart disease in a population study of Hawaii Japanese men. N Engle J med., 294:293-8.
168. Packard Cj, Shepherd J: Trigliceridler ile koroner kalp hastalığı arasındaki bağlantının metabolik temeli. Born GVR, Schwartz CJ (Eds.) Koroner Kalp Hastalığında Yeni Ufuklar'da (Çeviri Editörleri: E Canberk, A.Kalaçlar). İstanbul: Turgut Yayıncılık ve Tic. A.Ş., 1995:4,1-2.
169. McElveen J, Mackness MI, Colley CM, Peard T, Warner S, Walker CH. Distribution of paraoxon hydrolytic activity in the serum of patients after myocardial infarction. Clin Chem 1986; 32: 671-3.
170. Thomas-Moya E, Gianotti M, Liadino I, Proenza A. M Effects of caloric restriction and gender on rat Paraoxonase 1 activity. J.N.Biocchemistry 2006, 17:197-203.
171. Aviram M, Rosenblat M, Scott B, Erogul J, Sorenson R, Bisgaier CI, Newton RS, La Du B. Human serum paraoxonase (PON 1) is inactivated by oxidized low density lipoprotein and preserved by antioxidants. Free Rad Biol & Med 1999; 26: 892-904.
172. Mates JM, Perez-Gomez C, Nunez de Castro I. Antioxidant enzymes and human diseases. Clin Biochem 1999;32:595–603.
173. Miller GJ, Miller NE. Plasma high density lipoprotein concentration and the development of ischaemic heart disease. Lancet 1975; 1:16-8.
174. Durrington PN. Hyperlipidaemia: Diagnosis and Management. London, UK: Wright; 1989.
175. Miller NE, Ville A La, Crook D. Direct evidence that reverse cholesterol transport is mediated by high-density lipoprotein in rabbit. Nature 1985;314:109–11.
176. Aslan M. Helikobakter Piloni pozitif olan non ülser dispepsili hastalarda yüksek dansiteli lipoprotein antioksidan enzimleri olan Paraoksonaz ve Arilesteraz

- aktivitelerinin araştırılması. Harran Ü. İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Şanlıurfa, 2006.
177. Lopez DR, Locomte M, Moinet G, Patereau G, Lagarde M, Wiernsperger N. Reaction of metformin with dicarbonyl compounds. Possible implication in the inhibition of advanced glycation end product formation. *Biochemical Pharmacology* 1999; 58: 1765-1773.
  178. Rousselot DB, Raji B, Walrand M, Gardes-albert D, Jore A, Legrand J, et al. An intracellular modulation of free radical production could contribute to the beneficial effects of metformin towards oxidative stress. *Metabolism* 2003; 52: 586-589. Reardon CA. Paraoxonase, a cardioprotective enzyme: continuing issues. *Curr Opin Lipidol* 2004;15:261-7.
  179. Nakatsuji H, Kishida K, Funahashi T, Shimomura I; Senri Study II Group. Three month treatment with pioglitazone reduces circulating levels of thiobarbituric acid-reacting substances, a marker of reactive oxidative stress, without change in body mass index, in Japanese patients with type 2 diabetes. *Atherosclerosis*. 2010 Sep;212(1):243-5. Epub 2010 May 24. PubMed PMID: 20541758.
  180. Hidaka T, Nakagawa K, Goto C, Soga J, Fujii Y, Hata T, Idei N, Fujimura N, Chayama K, Kihara Y, Higashi Y. Pioglitazone improves endothelium-dependent vasodilation in hypertensive patients with impaired glucose tolerance in part through a decrease in oxidative stress. *Atherosclerosis*. 2010 Jun;210(2):521-4. Epub 2010 Jan 4. PubMed PMID: 20064642.
  181. Majithiya JB, Parmar AN, Balaraman R. Pioglitazone, a PPARgamma agonist Restores endothelial function in aorta of streptozotocin-induced diabetic rats. *Cardiovasc Res*. 2005 Apr 1;66(1):150-61. PubMed PMID: 15769458.
  182. Majithiya JB, Parmar AN, Trivedi CJ, Balaraman R. Effect of pioglitazone on L-NAME induced hypertension in diabetic rats. *Vascul Pharmacol*. 2005 Oct;43(4):260-6. Epub 2005 Sep 15. PubMed PMID: 16168716.
  183. Agarwal R. Anti-inflammatory effects of short-term pioglitazone therapy in men With advanced diabetic nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2006 Mar;290(3):F600-5. Epub 2005 Sep 13. PubMed PMID: 16159895.
  184. Gumieniczek A. Modification of oxidative stress by pioglitazone in the heart of alloxan-induced diabetic rabbits. *J Biomed Sci*. 2005;12(3):531-7. PubMed PMID: 15959628.
  185. Ishida H, Takizawa M, Ozawa S, Nakamichi Y, Yamaguchi S, Katsuta H, Tanaka T, Maruyama M, Katahira H, Yoshimoto K, Itagaki E, Nagamatsu S. Pioglitazone

- İmproves insulin secretory capacity and prevents the loss of beta-cell mass in obese diabetic db/db mice: Possible protection of beta cells from oxidative stress. *Metabolism*. 2004 Apr;53(4):488-94. PubMed PMID: 15045697.
186. Saitoh Y, Chun-ping C, Noma K, Ueno H, Mizuta M, Nakazato M. Pioglitazone attenuates fatty acid-induced oxidative stress and apoptosis in pancreatic beta-cells. *Diabetes Obes Metab*. 2008 Jul;10(7):564-73. Epub 2007 Jun 26. PubMed PMID: 17593232.
187. Gumieniczek A. Effect of the new thiazolidinedione-pioglitazone on the development of oxidative stress in liver and kidney of diabetic rabbits. *Life Sci*. 2003 Dec 19;74(5):553-62. PubMed PMID: 14623026.
188. Gumieniczek A. Effects of pioglitazone on hyperglycemia-induced alterations in antioxidative system in tissues of alloxan-treated diabetic animals. *Exp Toxicol Pathol*. 2005 Mar;56(4-5):321-6. PubMed PMID: 15816361.
189. Hatipoğlu H, Tip 2 Diyabetes Mellitus Hastalarında Metformin+İnsülin Glargine ile Metformin+Sitagliptin Tedavilerinin Total Oksidatif ve Antioksidatif Durum ile Paraoksonaz ve Arilesteraz Aktivitelerine Etkilerinin Araştırılması, Harran Ü. İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Şanlıurfa, 2010.
190. Bunck MC, Cornér A, Eliasson B, Heine RJ, Shaginian RM, Wu Y, Yan P, Smith U, Yki-Järvinen H, Diamant M, Taskinen MR. Department of Internal Medicine, Section of Endocrinology, Diabetes Center, VU University Medical Center, Amsterdam, The Netherlands. *Atherosclerosis*. 2010 Sep;212(1):223-9. Epub 2010 Apr 29.
191. Pitkanen OM, Martin JM, Hallman M et al. Free radical activity during development of insulin dependent diabetes mellitus in the rat. *Life Science* 1992; 50(5): 335-339. 208.
192. Van Dam PS, Van Asbeck BS, Erkelens DW et al. The role of oxidative stress in neuropathy and other diabetic complications. *Diabetes Metabolism Reviews* 1995; 11(3): 181-192.
193. Bukan N, Sancak B, Yavuz Ö et al. Lipid peroxidation and scavenging enzyme levels in the liver of streptozotocin-induced diabetes rats. *Indian Journal of Biochemistry and Biophysics* 2003; 40(6): 447-450.